

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amphotéricine B Liposomal Tillomed 50 mg poudre pour dispersion à diluer pour dispersion pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 50 mg d'amphotéricine B dans des liposomes. Après reconstitution, 1 ml du concentré contient 4 mg d'amphotéricine B.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque flacon contient 213 mg de phosphatidylcholine de soja hydrogénée et 900 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

poudre pour dispersion à diluer pour dispersion

poudre lyophilisée stérile de couleur jaune.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Amphotéricine B Liposomal Tillomed est indiqué chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 1 mois et plus pour :

- Le traitement des mycoses systémiques ou profondes graves.
- Le traitement empirique des infections fongiques suspectées chez les patients neutropéniques fébriles.

Amphotéricine B Liposomal Tillomed peut être utilisé comme traitement secondaire de la leishmaniose viscérale (*Leishmania donovani*) chez les patients immunocompétents et chez les patients dont le système immunitaire est affaibli (par exemple, les personnes atteintes du VIH) (voir rubrique 4.4).

Des récurrences sont attendues chez les patients dont le système immunitaire est affaibli. Il n'existe pas de données concernant la prévention des récurrences.

Les recommandations nationales et internationales relatives à l'utilisation appropriée des substances anti-infectieuses doivent être prises en compte.

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Posologie

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies fongiques invasives.

Non-équivalence des produits à base d'amphotéricine :

Les différents produits à base d'amphotéricine (désoxycholate de sodium, liposomal, complexe lipidique) ne sont pas équivalents en termes de pharmacodynamique, de pharmacocinétique et de dosage. Ils ne doivent donc pas être utilisés de manière interchangeable sans tenir compte de ces différences. Le nom commercial, le nom commun et la dose doivent être vérifiés avant l'administration.

#### *Patients adultes*

Traitement des mycoses :

La dose et la durée du traitement doivent être adaptées aux besoins spécifiques de chaque patient. Le traitement débute généralement avec 3 mg d'amphotéricine B liposomale par kg de poids corporel et par jour. Pour le traitement des infections à *Aspergillus*, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour.

Mucormycoses :

Évitez d'augmenter lentement la dose. Si le SNC est touché, envisagez un traitement à haute dose de 10 mg/kg/jour. La durée du traitement de la mucormycose doit être personnalisée en fonction de l'étendue de la maladie, de la faisabilité d'un traitement chirurgical complet, de la gravité de l'immunodépression et de l'évaluation de la réponse clinique.

Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles :

Pour le traitement empirique des patients neutropéniques fébriles présentant une infection fongique présumée, une dose de 3 mg/kg/jour est recommandée.

Leishmaniose viscérale :

Respectez les recommandations nationales et internationales en matière de traitement. La dose habituelle est de 3 à 5 mg/kg/jour avec des intervalles de traitement variables. La durée du traitement est de 10 à 38 jours, en fonction du schéma thérapeutique et de la co-infection par le VIH.

#### *Populations particulières*

Patients âgés :

L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

Insuffisance rénale :

L'amphotéricine B liposomale a été administrée dans des essais cliniques à des patients atteints d'insuffisance rénale à des doses comprises entre 1 et 5 mg/kg/jour sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose ou l'intervalle entre les doses (voir rubrique 4.4). Évitez l'administration pendant les procédures d'hémodialyse ou d'hémofiltration (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée disponible ne permet de fournir des recommandations de dosage pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique :*

La sécurité et l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Après reconstitution et dilution, Amphotéricine B Liposomal Tillomed est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 à 60 minutes. Des débits de perfusion plus faibles (sur un délai de 2 heures), en particulier pour les doses quotidiennes les plus élevées, peuvent être envisagés pour réduire le risque de réactions à la perfusion (voir rubrique 4.4). La concentration recommandée pour une perfusion intraveineuse est de 0,2 à 2 mg/ml d'amphotéricine B sous forme d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed. L'amphotéricine B sous forme liposomale a été administrée à des doses cumulées de 16,8 g sur une période de 3 mois sans provoquer de réactions toxiques.

Pour obtenir des instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, au soja, à l'arachide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### *Anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes*

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été rapportées avec l'amphotéricine B liposomale. En cas de réaction anaphylactique/anaphylactoïde grave, arrêtez immédiatement la perfusion. Le patient ne devra alors plus recevoir d'autres perfusions d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed.

#### *Réactions à la perfusion*

D'autres réactions graves à la perfusion peuvent survenir lors de l'administration de médicaments contenant de l'amphotéricine B, notamment Amphotéricine B Liposomal Tillomed (voir rubrique 4.8). Bien que les réactions à la perfusion ne soient généralement pas graves, il convient de prendre des précautions appropriées pour éviter ou traiter de telles réactions chez les patients traités par Amphotéricine B Liposomal Tillomed. Des débits de perfusion plus faibles (sur 2 heures) et l'administration systématique de diphénhydramine, de paracétamol, de péthidine et/ou d'hydrocortisone se sont avérés efficaces dans la prévention et le traitement.

#### *Toxicité rénale*

L'amphotéricine B liposomale s'est révélée nettement moins toxique que l'amphotéricine B classique, en particulier en termes de néphrotoxicité; toutefois, des effets indésirables, notamment des effets indésirables rénaux, peuvent encore se produire.

Dans les études comparant l'amphotéricine B liposomale 3 mg/kg par jour à des doses plus élevées (5, 6 ou 10 mg/kg par jour), il a été constaté que les taux d'incidence de l'augmentation de la créatinine sérique, de l'hypokaliémie et de l'hypomagnésémie étaient nettement plus élevés dans les groupes recevant la dose la plus élevée.

Une évaluation régulière des électrolytes sériques, en particulier du potassium et du magnésium, ainsi que des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique doit être réalisée en laboratoire. En raison du risque d'hypokaliémie, une supplémentation appropriée en potassium peut être nécessaire pendant l'administration de l'amphotéricine B liposomale. En cas de réduction cliniquement significative de la fonction rénale ou d'aggravation d'autres paramètres, il convient d'envisager une réduction de la dose, une interruption du traitement ou son arrêt. Des cas d'hyperkaliémie (dont certains ont entraîné des arythmies cardiaques et des arrêts cardiaques) ont été signalés. La plupart d'entre eux sont survenus chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, et dans certains cas après une supplémentation en potassium chez des patients ayant déjà souffert d'hypokaliémie. 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 souffrant d'une maladie rénale préexistante, ayant déjà fait l'objet d'une insuffisance rénale, ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques concomitants (voir rubrique 4.5).

#### *Toxicité pulmonaire*

Une toxicité pulmonaire aiguë a été rapportée chez des patients recevant de l'amphotéricine B classique (sous forme de complexe de désoxycholate de sodium) pendant ou peu après une transfusion de leucocytes. Il est donc recommandé de retarder les perfusions aussi longtemps que possible après cet événement et de continuer à surveiller la fonction pulmonaire.

#### *Leishmaniose viscérale*

Étant donné que les données d'études cliniques sur l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale dans la leishmaniose viscérale sont très limitées, seule l'utilisation en tant que traitement secondaire est actuellement recommandée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon/dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Population pédiatrique

En raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité, l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale n'est pas recommandée chez les enfants de moins d'un mois (de vie).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec l'amphotéricine B liposomale. Toutefois, les médicaments suivants sont connus pour interagir avec l'amphotéricine B et probablement aussi avec l'amphotéricine B liposomale :

Médicaments néphrotoxiques: L'administration concomitante d'amphotéricine B liposomale et d'autres agents néphrotoxiques (par exemple, la ciclosporine, les aminosides et la pentamidine) peut augmenter le risque de néphrotoxicité induite par le médicament chez certains patients. Toutefois, les effets néphrotoxiques associés à l'administration concomitante de ciclosporine et/ou d'aminoglycosides avec l'amphotéricine B liposomale ont été observés beaucoup moins fréquemment que lors de l'administration concomitante d'amphotéricine B classique. Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée chez les patients recevant de l'amphotéricine B liposomale en même temps que d'autres médicaments néphrotoxiques.

Corticostéroïdes, corticotropine (ACTH) et diurétiques: L'utilisation concomitante de corticostéroïdes, de corticotropine (ACTH) et de diurétiques (diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques) peut exacerber l'hypokaliémie.

Glycosides de digitaline: L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B liposomale peut exacerber la toxicité de la digitaline.

Myorelaxants: L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B liposomale peut potentialiser l'effet curare-like des relaxants des muscles squelettiques (par exemple, la tubocurarine).

Antifongiques: L'administration concomitante de flucytosine peut augmenter la toxicité de la flucytosine, car son absorption cellulaire peut être accrue et/ou son excrétion rénale altérée.

Agents antinéoplasiques: L'utilisation concomitante d'agents antinéoplasiques peut augmenter le risque de néphrotoxicité, de bronchospasme et d'hypotension. Les agents antinéoplasiques doivent être utilisés avec précaution.

Transfusions de leucocytes: Une toxicité pulmonaire aiguë a été rapportée chez des patients recevant de l'amphotéricine B classique (sous forme de complexe de désoxycholate de sodium) pendant ou peu après une transfusion de leucocytes. Il est donc recommandé de retarder les perfusions le plus possible après cet événement et de continuer à surveiller la fonction pulmonaire.

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

##### Grossesse

Des études de tératogénicité chez le rat et le lapin ont montré que l'amphotéricine B liposomale n'a pas de potentiel tératogène chez ces espèces (voir rubrique 5.3).

La sécurité de l'amphotéricine B liposomale chez les femmes enceintes n'a pas été établie. L'amphotéricine B liposomale ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Les infections fongiques systémiques ont été traitées avec succès par l'amphotéricine B classique sans effet apparent sur le fœtus, mais le nombre de cas rapportés est insuffisant pour en tirer des conclusions sur la sécurité de l'amphotéricine B liposomale pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ne sait pas si l'amphotéricine B est excrétée dans le lait maternel humain. La décision d'allaiter pendant le traitement par l'amphotéricine B liposomale doit tenir compte du risque potentiel et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Amphotericine B Liposomal Tillomed pour la mère.

##### Fertilité

Aucun effet néfaste sur les performances reproductives des mâles et des femelles n'a été observé chez les rats (voir rubrique 5.3).

#### **4.7. Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été menée sur les effets de l'amphotéricine B liposomale sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Certains des effets indésirables de l'amphotéricine B liposomale énumérés ci-dessous peuvent affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

La fièvre et les frissons sont les réactions à la perfusion les plus courantes lors de l'administration de l'amphotéricine B liposomale.

Les réactions peu fréquentes à la perfusion comprennent un ou plusieurs des symptômes suivants: oppression ou douleur thoracique, dyspnée, bronchospasme, bouffées vasomotrices, tachycardie, hypotension et douleur musculo-squelettique (décrite comme une arthralgie, une douleur dorsale ou une douleur osseuse). Ces effets indésirables disparaissent rapidement après l'arrêt de la perfusion et peuvent ne pas réapparaître à chaque dose suivante ou peuvent être absents si la perfusion est administrée plus lentement (plus de 2 heures). Les réactions à la perfusion peuvent être évitées par une prémédication. Cependant, des réactions graves à la perfusion peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement par l'amphotéricine B liposomale (voir rubrique 4.4).

Dans deux études comparatives en double aveugle, l'incidence des réactions à la perfusion chez les patients traités par l'amphotéricine B liposomale était significativement plus faible que chez les patients recevant l'amphotéricine B classique ou le complexe lipidique d'amphotéricine B.

Les données regroupées d'essais cliniques randomisés et contrôlés portant sur plus de 1 000 patients et comparant l'amphotéricine B liposomale à l'amphotéricine B classique ont montré que les effets indésirables étaient significativement moins graves et moins fréquents chez les patients traités par l'amphotéricine B liposomale que chez les patients recevant l'amphotéricine B classique.

L'amphotéricine B classique est néphrotoxique à un certain degré chez la plupart des patients recevant le médicament par voie intraveineuse. Dans deux études en double aveugle, l'incidence de la néphrotoxicité avec l'amphotéricine B liposomale (définie comme une augmentation de la créatinine sérique de plus de deux fois la valeur de base) était environ la moitié de celle de l'amphotéricine B classique ou du complexe lipidique de l'amphotéricine B.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'amphotéricine B liposomale, sur la base des données des essais cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation. La fréquence est basée sur l'analyse des données regroupées des essais cliniques impliquant 688 patients traités avec l'amphotéricine B liposomale.

Les effets indésirables sont classés par classe d'organes (MeDRA) et par fréquence. Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

La fréquence des effets indésirables est classée en fonction des catégories suivantes:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

Classe d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique			thrombocytopénie		anémie
Troubles du système immunitaire			réaction anaphylactoïde		réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie	hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, hyperkaliémie			
Troubles du système nerveux		maux de tête	convulsions		
Troubles cardiaques		tachycardie			arrêt cardiaque, arythmie
Troubles vasculaires		hypotension, vasodilatation, bouffées vasomotrices			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		dyspnée	bronchospasme		
Troubles gastro-	nausées,	diarrhée, douleur			

<b>intestinaux</b>	vomissements	abdominale			
<b>Affections hépatobiliaires</b>		anomalies des tests de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, augmentation de la phosphatase alcaline			
<b>Troubles cutanés et du tissu sous-cutané</b>		rash			œdème angioneurotique
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		douleurs dorsales			rhabdomyolyse (associée à l'hypokaliémie), douleurs musculo-squelettiques (décrites comme une arthralgie ou une douleur osseuse).
<b>Troubles rénaux et des voies urinaires</b>		augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine			défaillance ou insuffisance rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	frissons, fièvre	douleurs thoraciques			

#### Interférence avec les dosages de phosphate:

Des taux de phosphate sérique anormalement élevés peuvent survenir lorsque des échantillons de patients recevant de l'amphotéricine B liposomale sont analysés avec le test PHOSm (par exemple, utilisé dans les analyseurs Beckman Coulter avec Synchron LX20).

Une perte auditive transitoire, des acouphènes, des troubles visuels et une vision double ont été observés dans de rares cas au cours d'un traitement par l'amphotéricine B classique.

Après des perfusions d'amphotéricine B classique, les effets indésirables suivants ont également été observés à une fréquence indéterminée: augmentation de la pression artérielle, agranulocytose, troubles de la coagulation sanguine, éosinophilie, leucocytose, leucopénie, encéphalopathie, symptômes neurologiques, neuropathie périphérique, diabète insipide néphrogénique, exanthème maculopapuleux, démangeaisons, exfoliation cutanée, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, douleurs articulaires, douleurs musculaires, insuffisance hépatique aiguë, jaunisse.

#### 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 le système national de déclaration :

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)

#### **4.9. Surdosage**

La toxicité de l'amphotéricine B liposomale due à un surdosage aigu n'a pas été établie, mais des réactions indésirables connues pour être associées à des doses normales d'amphotéricine B liposomale (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) sont attendues.

En cas de surdosage, l'administration doit être interrompue immédiatement. L'état clinique du patient, notamment les fonctions rénales et hépatiques, les électrolytes sériques et l'état hématologique doivent être étroitement surveillés. Les patients doivent être pris en charge en fonction des besoins cliniques. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne semblent pas affecter l'élimination de l'amphotéricine B liposomale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique polyène macrocyclique produit par *Streptomyces nodosus*. Les liposomes sont des vésicules sphériques fermées formées à partir de diverses substances amphiphiles telles que les phospholipides. Les phospholipides s'organisent en double membrane dès qu'ils sont au contact de solutions aqueuses. De par son contenu en molécules lipophiles, l'amphotéricine B peut être stockée dans la double couche lipidique des liposomes. En fonction de la concentration obtenue dans les fluides corporels et de la sensibilité du champignon, l'amphotéricine B a une action fongistatique ou fongicide.

On pense que le médicament agit en se liant aux stérols de la membrane cellulaire fongique, ce qui modifie la perméabilité de la membrane et permet à diverses petites molécules de passer à travers. Comme les cellules de mammifères contiennent également des stérols, on suppose que les dommages cellulaires causés par l'amphotéricine B chez l'homme et les champignons reposent sur des mécanismes similaires.

#### Microbiologie :

L'amphotéricine B, le composant antifongique d'Amphotericine B Liposomal Tillomed, présente in vitro une activité puissante contre un large éventail d'espèces fongiques, mais des effets minimes ou nuls sur les bactéries et les virus.

Des échantillons destinés à des cultures fongiques et à d'autres tests de laboratoire pertinents (sérologie, histopathologie) doivent être prélevés avant le traitement afin d'identifier les organismes responsables. Le traitement peut être initié avant que les résultats des cultures et autres tests de laboratoire ne soient connus; une fois les résultats connus, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

La sensibilité des espèces sélectionnées peut varier géographiquement et dans le temps, et il est souhaitable de disposer d'informations régionales sur la sensibilité, en particulier pour le traitement des infections graves. Les informations présentées dans les tableaux 1 et 2 sont destinées à fournir des indications sur les probabilités de sensibilité des micro-organismes à l'amphotéricine B liposomale. Comme pour tous les agents antimicrobiens, des isolats cliniques présentant une sensibilité réduite à l'amphotéricine B liposomale ont été identifiés.

Les tests de sensibilité aux levures et aux moisissures sporulées ont été réalisés conformément aux méthodes du sous-comité des tests de sensibilité aux antifongiques du Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Voir les tableaux 1 et 2 pour les données de sensibilité *in vitro* (valeurs MHK/MIC 90).

Tableau 1. Sensibilité *in vitro* des levures à l'amphotéricine B liposomale

Espèces	Nombre d'isolats	Fourchette [ $\mu\text{g/ml}$ ]
Espèces de <i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>C. krusei</i>	19	0,5-2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Autres		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

Tableau 2. Sensibilité *in vitro* des levures à l'amphotéricine B liposomale

Espèces	Nombre d'isolats	Fourchette [ $\mu\text{g/ml}$ ]
Espèces d' <i>Aspergillus</i>		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2
Zygomycètes		
Espèces de <i>Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidiacorymbifera</i>	4	0,125-1
Espèces d' <i>Absidia</i>	17	0,5-2
<i>Rhizopusmicrosporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopusoryzae</i>	6	1-4
Espèces de <i>Rhizopus</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
Espèces de <i>Mucor</i>	11	0,03-0,5
Espèces de <i>Cunninghamella</i>	4	0,5-4
Autres		
<i>Scedosporiumprolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporiumapiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
Espèces de <i>Penicillium</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrixschenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularialunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolarisaustraliensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiellaaquaspersa</i>	2	0,5-1

L'amphotéricine B liposomale a démontré son efficacité dans des études animales sur la leishmaniose viscérale (causée par *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*). Des souris infectées par *Leishmania infantum* ont été traitées avec de l'amphotéricine B liposomale à raison de 3 mg/kg en 3 à 7 doses. Tous les schémas posologiques ont agi plus rapidement que le gluconate d'antimoine sodique chez les souris et n'ont pas montré de toxicité. Chez les souris infectées par *Leishmania donovani*, l'amphotéricine B liposomale était 5 fois plus efficace et 25 fois moins toxique que l'amphotéricine B classique.

#### Points de rupture des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour l'antibiogramme ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour

l'amphotéricine B et sont répertoriés ici: <[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

### *Efficacité et sécurité cliniques*

L'efficacité de l'amphotéricine B liposomale a été établie dans un certain nombre d'études cliniques dans le traitement des infections fongiques systémiques, de la fièvre d'origine inconnue chez les patients neutropéniques et de la leishmaniose viscérale. Ces études comprennent des essais randomisés comparatifs entre l'amphotéricine B liposomale et l'amphotéricine B classique dans le cas d'infections confirmées à *Aspergillus* et à *Candida*, pour lesquels l'efficacité des deux médicaments était comparable. Les résultats d'une étude clinique randomisée en double aveugle ont montré que l'amphotéricine B liposomale administrée à raison de 3 mg/kg/jour est aussi efficace que l'amphotéricine B classique chez les adultes et les enfants présentant une fièvre neutropénique et une infection fongique présumée. L'efficacité de l'amphotéricine B liposomale dans le traitement de la leishmaniose viscérale a été clairement démontrée dans une large population de patients immunocompétents et immunodéprimés.

Infections fongiques filamenteuses invasives (IFFI), notamment *Aspergillus spp.*: L'efficacité de l'amphotéricine B liposomale pour le traitement primaire des IFFI confirmées ou probables a été démontrée dans une vaste étude prospective, randomisée et multicentrique (étude AmBiLoad) chez des adultes et des enfants immunodéprimés, principalement neutropéniques (> 30 jours). Les patients ont été observés pendant 12 semaines. Une posologie standard de 3 mg/kg/jour (n=107) a été comparée à une dose de charge de 10 mg/kg/jour (n=94) pendant les 14 premiers jours de traitement. Le taux de réponse dans l'analyse en intention de traiter modifiée était de 50 % chez les patients ayant reçu la dose standard et de 46 % chez ceux ayant reçu la dose de charge. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Le délai médian de disparition de la fièvre était similaire avec la dose standard et la dose de charge (6 et 5 jours, respectivement). Douze semaines après la première administration d'amphotéricine B liposomale, le taux de survie était de 72 % avec la dose standard et de 59 % avec la dose de charge, une différence qui n'était pas statistiquement significative.

Candidose invasive: Dans une étude de non-infériorité randomisée, en double aveugle et multinationale menée chez des adultes et des enfants, l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/jour) en tant que traitement primaire de la candidémie ou de la candidose invasive a été aussi efficace que la micafungine (100 mg/jour [poids corporel > 40 kg] ou 2 mg/kg/jour [poids corporel ≤ 40 kg]). L'amphotéricine B liposomale et la micafungine ont été administrées pendant une durée médiane de 15 jours. Le taux de réponse était de 89,5 % (170/190) dans le groupe amphotéricine B liposomale et de 89,6 % (181/202) dans le groupe micafungine (ensemble d'analyses selon le protocole) (Kuse et al., Lancet 2007; 369:1519-27). La sous-étude pédiatrique, qui inclut les patients depuis la naissance, notamment les prématurés, a montré un taux de réponse numériquement plus élevé chez les patients de tous âges traités par l'amphotéricine B liposomale, à l'exception des prématurés. Le taux de réponse était de 88,1 % (37/42) pour l'amphotéricine B liposomale et de 85,4 % (35/41) pour la micafungine (selon le protocole d'analyse) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9)): 1-7)

Mucormycose invasive (zygomycose): Il n'existe pas d'études cliniques randomisées à grande échelle dans le domaine de la mucormycose. Dans une étude rétrospective sur une période de 15 ans, 59 patients hématologiques atteints de mucormycose (zygomycose) confirmée ou suspectée ont été inclus. La thérapie a été un succès pour 18 patients (37%): 9 des 39 patients recevant de l'amphotéricine B classique (23 %) et 7 des 12 patients recevant de l'amphotéricine B liposomale (58 %) ont répondu au traitement (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). Le groupe de travail sur la zygomycose de la Confédération européenne de mycologie médicale (ECMM) a collecté de manière prospective des cas de patients atteints de zygomycose. 130 patients ont reçu de l'amphotéricine B liposomale, seule ou en association, en traitement de première intention. Chez les patients guéris ayant reçu de l'amphotéricine B liposomale comme seul médicament antifongique, la durée médiane du traitement était de 55 jours (intervalle de 14 à 169 jours) et la dose journalière médiane était de 5 mg/kg (intervalle 3-10 mg/kg). Le taux de survie était de 68 % (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

Dans une étude pilote portant sur 20 patients, l'amphotéricine B liposomale (doses  $\geq 5$  mg/kg) seule a été comparée à l'amphotéricine B liposomale associée au déférasirox. Le taux de réussite global (survie, stabilité clinique, amélioration radiologique) était de 67 % (6 patients sur 9) après 30 jours et de 56 % (5 patients sur 9) après 90 jours dans le groupe ayant reçu l'amphotéricine B liposomale seule, contre 18 % (2 patients sur 11) après 30 et 90 jours avec l'amphotéricine B liposomale associée au déférasirox (Spellberg et al; j antimicrobchemother 2012; 67: 715-22).

Dans une étude pilote prospective sur l'amphotéricine B liposomale à forte dose (10 mg/kg/jour) pour le traitement initial de la mucormycose, la durée médiane du traitement des patients recevant 10 mg/kg/jour était de 13,5 jours (intervalle de 0 à 28 jours). Le critère d'évaluation principal était la réussite du traitement à la semaine 4 ou à la fin du traitement (si elle survient plus tôt). Douze (36 %) des 33 patients évaluables ont répondu (18 % de rémission complète [Cr; Réponse complète], 18 % de rémission partielle [Pr; réponse partielle]). Le taux de réponse est passé à 45 % à la semaine 12. Le taux de survie était de 62 % la semaine 12 et de 47 % la semaine 24 (Lanternier et al; j AntimicrobChemother 2015; 70 (11): 3116-23).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de l'amphotéricine B liposomale, basé sur les concentrations plasmatiques totales d'amphotéricine B, a été déterminé chez des patients oncologiques souffrant de neutropénie fébrile et chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, qui ont chacun reçu des perfusions d'une heure d'amphotéricine B liposomale à raison de 1 à 7,5 mg/kg/jour pendant 3 à 20 jours. Le profil pharmacocinétique de l'amphotéricine B liposomale diffère sensiblement de celui des formes galéniques classiques d'amphotéricine B, tel qu'il est décrit dans la littérature: La concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) et l'exposition ( $ASC_{0-24}$ ) étaient plus élevées après l'administration de l'amphotéricine B liposomale qu'après l'administration de l'amphotéricine B classique. Les paramètres pharmacocinétiques de l'amphotéricine B liposomale après l'administration de la première et de la dernière doses (moyenne  $\pm$  écart-type) se situaient dans les fourchettes suivantes:

$C_{max}$	7,3 $\mu$ g/ml ( $\pm$ 3,8) à 83,7 $\mu$ g/ml ( $\pm$ 43,0)
Demi-vie ( $T_{1/2}$ )	6,3 h ( $\pm$ 2,0) à 10,7 h ( $\pm$ 6,4)
$ASC_{0-24}$	27 $\mu$ g.h/ml ( $\pm$ 14) à 555 $\mu$ g.h/ml ( $\pm$ 311)
Clairance (Cl)	11 ml/h/kg ( $\pm$ 6) à 51 ml/h/kg ( $\pm$ 44)
Volume de distribution	0,10 l/kg ( $\pm$ 0,07) à 0,44 l/kg ( $\pm$ 0,27)

Les valeurs pharmacocinétiques minimales et maximales n'ont pas nécessairement été déterminées en fonction des doses minimales et maximales respectives. Après l'administration d'amphotéricine B liposomale, l'état d'équilibre a été rapidement atteint (généralement après 4 jours de traitement).

La pharmacocinétique de l'amphotéricine B liposomale après l'administration de la première dose ne semble pas linéaire, ce qui signifie que les concentrations sériques d'amphotéricine B liposomale sont disproportionnées par rapport à l'augmentation de la dose. Cette relation dose-réponse non proportionnelle serait due à la saturation de la clairance de l'amphotéricine B liposomale réticulo-endothéliale. Il n'y a pas eu d'accumulation significative du médicament dans le plasma après l'administration répétée de 1 à 7,5 mg/kg/jour. Le volume de distribution au jour 1 et à l'état d'équilibre suggère que l'amphotéricine B liposomale est largement distribuée dans les tissus. La demi-vie terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) de l'amphotéricine B liposomale après administration répétée était d'environ 7 heures. Les valeurs ont été mesurées dans un intervalle de six à dix heures. L'excrétion de l'amphotéricine B liposomale n'a pas été étudiée. Les voies métaboliques de l'amphotéricine B et de l'amphotéricine B liposomale sont inconnues.

Compte tenu de la taille des liposomes, on suppose que l'amphotéricine B liposomale ne subit pas de filtration glomérulaire et n'est pas excrétée par voie rénale, ce qui évite l'interaction de l'amphotéricine B avec les cellules des tubules distaux et réduit le risque de néphrotoxicité observé avec les formes pharmaceutiques d'amphotéricine B classiques.

### *Insuffisance rénale*

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'amphotéricine B liposomale n'a pas été explicitement étudié. Sur la base des données disponibles, on peut supposer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients soumis à des procédures d'hémodialyse ou d'hémofiltration. Toutefois, dans la mesure du possible, Amphotericine B Liposomal Tillomed ne doit pas être administré au cours de la procédure proprement parler.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité subchronique menées chez le chien (un mois), le lapin (un mois) et le rat (trois mois) à des doses égales ou, chez certaines espèces, inférieures aux doses thérapeutiques cliniques comprises entre 1 et 3 mg/kg/jour, la toxicité de l'amphotéricine B liposomale était dirigée vers le foie et les reins, qui sont également des organes cibles de la toxicité de l'amphotéricine B.

L'amphotéricine B liposomale s'est révélée non mutagène dans les systèmes bactériens et mammifères.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'amphotéricine B liposomale.

Aucun effet néfaste sur les performances reproductives des mâles et des femelles n'a été observé chez les rats.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Phosphatidylcholine de soja hydrogénée  
Cholestérol  
Distéaroyl-phosphatidyl-glycérol  
All-*rac*- $\alpha$ -Tocophérol  
Saccharose  
Succinate disodique hexahydraté  
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique, concentré (37 %) (pour ajuster le pH)

### **6.2. Incompatibilités**

Amphotericine B Liposomal Tillomed est incompatible avec les solutions salines et ne peut être mélangé avec d'autres médicaments ou électrolytes.

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

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans

#### Durée de conservation après reconstitution/dilution

Comme Amphotericine B Liposomal Tillomed ne contient aucun agent bactériostatique, d'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué ou dilué doit être utilisé immédiatement.

Les durées et conditions de conservation du produit avant son utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

Toutefois, les données suivantes sur la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed ont été démontrées :

*Durée de conservation après reconstitution*

Flacons en verre pendant 48 heures à  $25 \pm 2$  °C exposés à la lumière ambiante.

Flacons en verre et seringues en polypropylène jusqu'à 7 jours à 2-8 °C.

Ne pas congeler.

NE PAS CONSERVER les flacons partiellement utilisés pour un usage ultérieur sur les patients.

*Durée de conservation après dilution avec une solution de dextrose pour injection*

Poche de perfusion en PVC:  $25 \pm 2$  °C ou 2-8 °C. Ne pas congeler.

Voir le tableau ci-dessous pour les recommandations:

<b>Diluant</b>	<b>Concentration</b>	<b>Concentration de l'amphotéricine B mg/ml</b>	<b>Durée maximale de conservation à 2-8 °C</b>	<b>Durée maximale de conservation à <math>25 \pm 2</math> °C</b>
Dextrose 50 mg/ml (5 %) solution pour perfusion	1:2	2,0	7 jours	72 heures
	1:8	0,5	7 jours	72 heures
	1:20	0,2	4 jours	24 heures
Dextrose 100 mg/ml (10 %) solution pour perfusion	1:2	2,0	48 heures	72 heures
Dextrose 200 mg/ml (20 %) solution pour perfusion	1:2	2,0	48 heures	72 heures

Poches de perfusion en polyoléfine:  $25 \pm 2$  °C ou 2-8 °C. Ne pas congeler.

Voir le tableau ci-dessous pour les recommandations:

<b>Diluant</b>	<b>Concentration</b>	<b>Concentration de l'amphotéricine B mg/ml</b>	<b>Durée maximale de stockage à 2-8 °C</b>	<b>Durée maximale de stockage à <math>25 \pm 2</math> °C</b>
Dextrose 50 mg/ml (5 %) solution pour perfusion	1:2	2,0	7 jours	24 heures
	1:8	0,5	7 jours	24 heures
	1:20	0,2	7 jours	24 heures
Dextrose 100 mg/ml (10 %) solution pour perfusion	1:2	2,0	48 heures	
	1:20	0,2	48 heures	
Dextrose 200 mg/ml (20 %)	1:2	2,0	48 heures	

solution pour perfusion				
-------------------------	--	--	--	--

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température 25°C.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

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

Amphotericine B Liposomal Tillomed est présenté dans des flacons en verre de type I, stériles et transparents, de 20 ml. Le système de fermeture comprend un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de 3G omniflex gris foncé et d'un bouchon amovible en relief en plastique de couleur bleue. Les flacons à usage unique sont disponibles dans des cartons avec des filtres de 5 microns.

##### Présentations:

1 flacon avec 1 filtre et 10 flacons avec 10 filtres.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

#### 6.6. Précautions particulières d'élimination

**Lisez attentivement l'ensemble de cette rubrique avant de commencer la préparation.**

*En raison de ses propriétés pharmacocinétiques uniques, le produit n'est pas équivalent aux formulations non liposomales d'amphotéricine B.*

Il convient de veiller à ne pas mélanger ces produits car leurs dosages varient.

**Amphotericine B Liposomal Tillomed doit être reconstitué à l'aide d'eau stérile pour préparations injectables (sans agents antibactériens) et dilué dans une solution de dextrose à 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ou 200 mg/ml (20 %) pour perfusion uniquement.**

Amphotericine B Liposomal Tillomed n'est pas compatible avec une solution de chlorure de sodium; ne jamais dissoudre ou diluer avec une solution de chlorure de sodium ni administrer par une ligne intraveineuse précédemment utilisée pour une solution saline, à moins qu'elle n'ait été préalablement rincée avec une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ou 200 mg/ml (20 %) pour la perfusion. Si cela n'est pas possible, Amphotericine B Liposomal Tillomed doit être administré via une ligne séparée. Amphotericine B Liposomal Tillomed ne doit PAS être mélangé avec d'autres médicaments ou électrolytes. Utilisez une technique aseptique pendant toutes les étapes du travail, car ni Amphotericine B Liposomal Tillomed ni les solutions spécifiées pour la dissolution et la dilution ne contiennent d'agents conservateurs.

Après reconstitution, le pH doit être compris entre 5,0 et 6,0 et l'osmolalité entre 200 mOsmol/kg et 400 mOsmol/kg.

La dispersion d'Amphotericine B Liposomal Tillomed prête à l'emploi pour perfusion est préparée comme suit:

1. Injectez 12 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans chaque flacon d'Amphotericine B Liposomal Tillomed pour obtenir une solution contenant (volume total 12,5 ml) 4 mg/ml d'amphotéricine B.

2. IMMÉDIATEMENT après avoir ajouté l'eau, AGITEZ VIGOUREUSEMENT LE FLACON(S) PENDANT AU MOINS 30 SECONDES afin de disperser complètement Amphotéricine B Liposomal Tillomed. Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, le concentré est une dispersion jaune translucide. Vérifiez visuellement que le flacon ne contient pas de particules et agitez jusqu'à dispersion complète, pendant 120 secondes maximum. La dispersion ne doit pas être utilisée en cas de précipitation des particules.

3. Calculez la quantité d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed reconstitué (concentration de 4 mg/ml) à diluer (voir tableau 4).

4. La dispersion prête à l'emploi pour perfusion est obtenue en diluant Amphotéricine B Liposomal Tillomed reconstitué avec 1-19 volumes de solution de glucose à 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ou 200 mg/ml (20 %) pour perfusion.

La concentration finale se situe donc dans la fourchette recommandée de 2,0-0,2 mg/ml d'amphotéricine B sous forme d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed (voir tableau 4).

5. Prélevez le volume souhaité d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed reconstitué dans une seringue stérile et transférez-le dans un récipient stérile avec la quantité requise de solution de glucose 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ou 200 mg/ml (20 %) pour la perfusion en utilisant le filtre de 5 µm fourni.

Un filtre à membrane intégré peut être utilisé pour la perfusion intraveineuse d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed. Toutefois, le diamètre moyen des pores du filtre ne doit pas être inférieur à 1,0 µm.

**Tableau 4 : Exemple de préparation d'une dispersion de Amphotéricine B Liposomal Tillomed à une dose de 3 mg/kg/jour dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.**

Poids corporel (kg)	Nombre de flacons nécessaires	Quantité d'amphotéricine B liposomale (mg) à prélever pour dilution ultérieure	Volume d'amphotéricine B liposomale reconstituée (ml)*	Préparez une concentration de 0,2 mg/ml (dilution de 1 pour 20)		Préparez une concentration de 2,0 mg/ml (Dilution de 1 pour 2)	
				Volume nécessaire 50 mg/ml (5 %) de glucose (ml)	Volume total (ml; Amphotéricine B liposomale plus 50 mg/ml (5 %) de glucose)	Volume nécessaire 50 mg/ml (5 %) de glucose (ml)	Volume total (ml; Amphotéricine B liposomale plus 50 mg/ml (5 %) de glucose)
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	1 050	52,5	105
85	6	255	63,75	1 211,25	1275	63,75	127,5

\* Chaque flacon d'Amphotéricine B Liposomal Tillomed (50 mg) est reconstitué avec 12 ml d'eau pour préparations injectables pour donner une concentration de 4 mg/ml d'amphotéricine B.

Le médicament est à **usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée**. Ne pas conserver les flacons ouverts pour un usage ultérieur.

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

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

Tillomed Malta Limited  
Tower Business Centre 2nd floor,  
Tower Street, SWATAR  
Birkirkara, BKR4013, Malte

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE665028

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

12/09/2025

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 09/2025