

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FUNGIZONE*

amphotéricine B pour injection, USP

Pour perfusion intraveineuse

Antifongique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 16 septembre 1980

Date de la révision :
le 01 juin 2009

* MC de Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle : 128063

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FUNGIZONE*
amphotéricine B pour injection, USP

pour perfusion intraveineuse

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antifongique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'amphotéricine B exerce un effet fongistatique ou fongicide, selon la concentration qu'elle atteint dans les liquides organiques et la sensibilité du champignon. *In vitro*, elle s'est révélée très active contre une grande variété de levures et de champignons.

Le médicament agit probablement en se liant aux stérols présents dans la membrane des champignons sensibles, ce qui altère la perméabilité de la membrane et permet la fuite de diverses petites molécules. Puisque les membranes cellulaires des mammifères contiennent aussi des stérols, on suppose que les lésions aux cellules humaines et fongiques sont causées par un mécanisme similaire.

Par suite de la perfusion intraveineuse, l'antibiotique est lentement éliminé par les reins et on trouve des concentrations sanguines du médicament pendant au moins 18 heures après la fin de la perfusion.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FUNGIZONE (amphotéricine B) est destiné particulièrement au traitement des mycoses disséminées, y compris la coccidioïdomycose, la cryptococcose (torulose), la candidose disséminée, l'histoplasmosse, la leishmaniose sud-américaine, la blastomycose nord et sud-américaine, la mucormycose (phycomycose) provoquée par les espèces des genres *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora* et *Basidiobolus*, la sporotrichose (*Sporothrix schenckii*) et l'aspergillose (*Aspergillus fumigatus*).

Autres usages cliniques

Des études limitées ont montré que la poudre d'amphotéricine B pour injection peut être efficace lorsqu'elle est administrée par d'autres voies que la voie intraveineuse dans le traitement de certains types d'infections fongiques.

1. Administration par irrigation vésicale

On a signalé dans la documentation, la réussite du traitement d'infections fongiques de la vessie par l'amphotéricine B.

La méthode de base pour irriguer la vessie consiste à dissoudre 15 mg de poudre FUNGIZONE dans 100 à 400 mL d'eau stérile, puis à injecter la solution par cathéter après avoir complètement vidé la vessie. Le patient doit ensuite retenir la solution le plus

longtemps possible. Il faut administrer une solution alcalinisante toutes les 4 heures. Le traitement peut être répété jusqu'à l'obtention de résultats négatifs des cultures et jusqu'à la disparition des symptômes.

2. Administration par aérosol

On a également administré l'amphotéricine B par aérosol (nébuliseur) dans le traitement des infections fongiques des poumons.

Pour préparer la solution destinée à l'administration par aérosol, il faut dissoudre le contenu d'une fiole de 50 mg de FUNGIZONE dans un flacon d'Alevaire ou dans 10 mL d'eau distillée ou stérile. Administrer de 1 à 2 mL de cette solution (de 5 à 10 mg d'amphotéricine B), 3 ou 4 fois par jour, pendant 1 à 2 semaines.

3. Administration en cas d'infections oculaires

Au cours de plusieurs études, l'amphotéricine B a été administrée de façon topique dans le traitement d'infections fongiques des yeux.

Cette utilisation s'est avérée peu efficace en traitement prolongé; elle n'est donc recommandée que s'il n'existe aucune autre solution de rechange. Elle ne semble efficace qu'en cas d'infection superficielle.

Reconstituer en ajoutant 10 mL d'eau stérile au contenu d'une fiole de 50 mg de FUNGIZONE pour obtenir une concentration de 5 mg/mL. Agiter la solution jusqu'à ce qu'elle soit claire. Diluer de nouveau 1 mL de cette solution avec de l'eau stérile jusqu'à une concentration de 1 mg/mL, pour obtenir une solution propre à l'utilisation ophtalmique. La posologie varie de 2 gouttes, toutes les heures, à 1 goutte, toutes les 4 ou 6 heures. On peut prolonger l'intervalle entre les administrations au fur et à mesure qu'une amélioration se manifeste. Dans certains cas, on a signalé que l'application d'amphotéricine B dans les yeux était toxique et pouvait provoquer une irritation locale et une sensation désagréable.

On a également utilisé des solutions allant de 1,5 mg/mL à 4 mg/mL. On ne recommande pas l'utilisation d'un soluté physiologique aux fins de dilution puisqu'il peut précipiter l'amphotéricine B.

Des concentrations plus élevées peuvent causer de graves lésions aux yeux; leur utilisation est donc contre-indiquée.

4. Administration en cas d'infections auriculaires

Il existe très peu de données appuyant l'efficacité du produit contre ce genre d'infections.

CONTRE-INDICATION

FUNGIZONE (amphotéricine B) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'amphotéricine B ou à l'un des ingrédients de la préparation, sauf si de l'avis du médecin, la maladie du patient peut être d'issue fatale et ne peut être traitée que par l'amphotéricine B.

MISES EN GARDE

Mises en Garde et Précautions Importantes

Usez de prudence afin de prévenir un surdosage par FUNGIZONE accidentel. Avant l'administration, vérifiez le nom du produit et la posologie surtout si la dose excède 1,5 mg/kg.

FUNGIZONE (amphotéricine B) devrait être administré principalement aux patients souffrant d'infections évolutives dont l'issue peut être fatale et ne devrait pas être utilisé dans le traitement de maladies fongiques bénignes.

Dans le traitement de maladies fongiques pouvant menacer la vie du patient, il faut soupeser la capacité de l'amphotéricine B de sauver la vie du patient par rapport à ses effets indésirables et dangereux.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est habituellement nécessaire d'administrer l'amphotéricine B en traitement prolongé. Des réactions indésirables se manifestent couramment lorsque le médicament est administré par voie parentérale, aux doses thérapeutiques. Certaines de ces réactions peuvent être dangereuses. Par conséquent, FUNGIZONE (amphotéricine B) ne doit être administré qu'à des patients hospitalisés ou se trouvant sous l'étroite surveillance clinique d'un personnel ayant reçu la formation médicale appropriée. Le produit doit être réservé aux patients qui ont reçu un diagnostic certain, de préférence par une culture positive ou un examen histologique, des formes évolutives et peut-être d'issue fatale de mycoses sensibles.

USEZ DE PRUDENCE afin de prévenir un surdosage par FUNGIZONE accidentel pouvant mener à un arrêt cardiaque ou cardiorespiratoire potentiellement mortel. Avant l'administration, vérifiez le nom du produit et la posologie surtout si la dose prescrite excède 1,5 mg/kg (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Des réactions aiguës incluant la fièvre, des grands frissons, l'hypotension, l'anorexie, des nausées, des vomissements, des céphalées et la tachypnée se manifestent couramment dans les 1 à 3 heures qui suivent le début de la perfusion intraveineuse.

On a associé à la perfusion intraveineuse rapide, administrée en moins de 1 heure, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des cas d'hyperkaliémie et d'arythmies. Il faut donc éviter ce genre de perfusion. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

On a signalé des cas de leucoencéphalopathie par suite de l'administration d'amphotéricine B chez les patients ayant reçu une irradiation corporelle totale.

Épreuves de laboratoire

On devrait surveiller fréquemment la fonction rénale au cours du traitement par l'amphotéricine B. On devrait mesurer les concentrations sériques de créatinine à intervalles réguliers et arrêter le traitement ou réduire considérablement la dose d'amphotéricine B si on note une élévation

marquée de ces concentrations par rapport aux valeurs initiales.

Il est également recommandé d'évaluer, à intervalles réguliers, la fonction hépatique, les concentrations sériques d'électrolytes (particulièrement, de magnésium et de potassium), la numération globulaire et les concentrations d'hémoglobine. On a noté des concentrations sériques faibles de magnésium au cours du traitement par l'amphotéricine B. Les résultats des épreuves de laboratoire devraient servir de guide pour effectuer l'adaptation subséquente des doses.

Lorsque le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, il faut le reprendre en administrant la dose la plus faible, par exemple 0,25 mg/kg de poids corporel par jour, et l'augmenter graduellement jusqu'à un niveau optimal tel qu'indiqué à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Agents antinéoplasiques : Ils peuvent intensifier le risque de toxicité rénale, les bronchospasmes et l'hypotension. Les agents antinéoplasiques (p. ex., la moutarde azotée, etc.) ne devraient être administrés en concomitance qu'avec extrême prudence.

Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH) : L'administration concomitante de corticostéroïdes et de corticotrophine pouvant favoriser la manifestation d'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B est à proscrire à moins qu'elle ne soit nécessaire pour juguler les réactions au médicament. Étant donné que des mycoses profondes se manifestent parfois chez les patients qui reçoivent un antibiotique et un antinéoplasique, telle la moutarde azotée, il est recommandé, dans la mesure du possible, de ne pas administrer simultanément l'amphotéricine B. L'administration concomitante d'autres agents néphrotoxiques (p. ex., le cisplatine, la pentamidine, les aminosides et la cyclosporine) peut accroître le risque de néphrotoxicité, elle ne doit donc se faire qu'avec une extrême prudence.

Glucosides digitaliques : L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B peut potentialiser la toxicité digitalique. On devrait suivre de près la fonction cardiaque et les concentrations sériques de potassium et corriger rapidement toute carence.

Flucytosine : L'administration concomitante de flucytosine peut accroître sa toxicité, en raison peut-être de sa capture cellulaire accrue ou d'une altération de son élimination par voie rénale.

Imidazoles (p. ex., le kétoconazole, le miconazole, le clotrimazole, le fluconazole, etc.) : Lors des études menées *in vitro* et chez des animaux, les résultats de l'administration concomitante d'amphotéricine B et d'imidazoles laissent entendre que les imidazoles peuvent entraîner une résistance des champignons à l'amphotéricine B. Le traitement d'association devrait donc être administré avec prudence, particulièrement chez les patients immunodéprimés.

Autres médicaments néphrotoxiques : Les agents tels que les aminosides, la cyclosporine et la pentamidine peuvent accentuer le risque de toxicité rénale médicamenteuse et ne devraient être utilisés qu'avec extrême prudence. Il est recommandé de faire un suivi étroit de la fonction rénale chez les patients qui ont besoin d'une association de médicaments néphrotoxiques (voir PRÉCAUTIONS, Épreuves de laboratoire).

Transfusions leucocytaires : Bien qu'elles n'aient pas été signalées dans toutes les études, on a observé des réactions pulmonaires aiguës chez des patients recevant l'amphotéricine B pendant une transfusion leucocytaire ou peu de temps après. Il est donc préférable d'espacer le

plus possible ces perfusions et de surveiller la fonction pulmonaire.

Myorelaxants : L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B peut intensifier l'effet curarisant des myorelaxants (p. ex., la tubocurarine). On devrait donc suivre de près les concentrations sériques de potassium et corriger les carences.

Il faut faire preuve de prudence, lorsqu'on administre simultanément des agents dont les effets ou la toxicité peuvent être accrus en présence d'hypokaliémie (p. ex., les glucosides digitaliques, les myorelaxants et les antiarythmiques).

Grossesse

Les études de reproduction chez l'animal n'ont révélé aucun effet nuisible de l'amphotéricine B pour injection chez le fœtus. Chez des femmes enceintes, on a traité avec succès des infections fongiques générales par l'amphotéricine B pour injection sans qu'il n'y ait d'effets patents chez le fœtus, mais le nombre de cas signalés n'est pas élevé. Puisque les études de reproduction chez l'animal ne laissent pas toujours présager les réactions chez l'homme et qu'il n'existe pas d'étude bien contrôlée menée chez des femmes enceintes, il faut administrer ce médicament avec prudence aux femmes enceintes et seulement si les avantages pour la mère dépassent les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si l'amphotéricine B est excrétée dans le lait maternel. De même, les données portant sur l'étendue de l'absorption orale sont contradictoires. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et étant donné le risque de toxicité associé à l'amphotéricine B, il serait prudent de recommander à la mère de cesser d'allaiter son enfant.

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies par des études appropriées et bien contrôlées. On a administré l'amphotéricine B chez des enfants dans le traitement d'infections fongiques générales et on n'a signalé aucun effet secondaire inhabituel.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Bien que quelques patients puissent tolérer sans problèmes les doses intraveineuses maximales d'amphotéricine B, la plupart vont souvent manifester une certaine intolérance à des doses inférieures à la dose thérapeutique. Les réactions indésirables le plus souvent observées sont les suivantes :

Réactions générales (organisme entier) : fièvre (parfois accompagnée de grands frissons survenant dans les 15 à 20 minutes suivant le début du traitement), malaises et perte pondérale.

Appareil digestif : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie et douleurs épigastriques.

Système hématopoïétique : anémie normochromique et normocytaire.

Réactions locales : douleur au point d'injection accompagnée ou non de phlébite ou de thrombophlébite.

Appareil locomoteur : douleur généralisée, y compris des douleurs musculaires et articulaires.

Système nerveux : céphalées.

Appareil urinaire : On observe couramment une altération et des anomalies de la fonction rénale, dont l'urémie, l'hyposthénurie, l'acidose tubulaire rénale et la néphrocalcinose, une augmentation des concentrations sériques de créatinine, un ralentissement de la vitesse de la clearance de la créatinine sérique ou une diminution de l'élimination de la phénosulfonephtaléine. On a souvent signalé l'hypokaliémie accompagnée ou non d'une altération de la fonction rénale. On peut prendre en considération l'administration d'un supplément potassique par voie orale ou parentérale. L'administration simultanée d'un diurétique peut favoriser une altération de la fonction rénale alors que la recharge sodique ou l'administration d'un supplément de sodium pourrait réduire le risque de néphrotoxicité.

Les lésions aux reins s'accompagnent souvent de cylindres granuleux et hyalins et parfois de microhématurie. La dysfonction rénale est habituellement réversible à l'arrêt du traitement. On a cependant signalé des lésions rénales graves et permanentes chez des patients ayant reçu de fortes doses pendant une période prolongée, particulièrement chez ceux recevant une dose totale de plus de 5 g.

On a aussi signalé les réactions indésirables suivantes :

Réactions générales (organisme entier) : bouffées vasomotrices.

Réactions allergiques : réactions anaphylactiques ou autres réactions allergiques.

Appareil cardiovasculaire : arrêt cardiaque, toxicité cardiovasculaire, y compris arythmies, fibrillation ventriculaire, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension et collapsus.

Peau : rash maculopapuleux et prurit (sans rash). Des cas de desquamation de la peau, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés après la commercialisation.

Appareil digestif : insuffisance hépatique aiguë, ictère, anomalies des résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, mélaena ou gastroentérite hémorragique et hépatotoxicité.

Système hématopoïétique : anomalie de la coagulation, thrombocytopenie, leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, leucocytose.

Système nerveux : perte de l'acuité auditive, acouphène, vertige transitoire, vue brouillée ou diplopie, neuropathie périphérique, encéphalopathie, convulsions ou autres symptômes neurologiques.

Appareil respiratoire : dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire lésionnel et pneumopathie par hypersensibilité.

Appareil urinaire : hypomagnésémie, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, anurie et oligurie. Des cas de diabète insipide néphrogénique ont été signalés après commercialisation.

La fièvre, les nausées, les vomissements, les céphalées et les malaises disparaissent parfois lors de l'administration continue. Pour atténuer les effets indésirables de l'amphotéricine B, on

peut administrer un antipyrétique, par exemple l'acide acétylsalicylique, un antihistaminique ou un antiémétique avant l'administration de l'amphotéricine B ou simultanément ou modifier la vitesse de perfusion. Chez certains patients, la mépéridine (de 25 à 50 mg par voie IV) a diminué efficacement la durée des grands frissons et la fièvre qui peuvent accompagner la perfusion d'amphotéricine B. On peut diminuer l'incidence de la thrombophlébite et de l'anorexie, en ajoutant une petite quantité d'héparine, en effectuant une rotation des points d'injection, en utilisant une aiguille pour veine du cuir chevelu destinée à l'usage pédiatrique ou en administrant le médicament tous les deux jours. L'administration de médicaments alcalins peut réduire les complications associées à l'acidose tubulaire rénale. L'extravasation peut entraîner une irritation chimique.

L'administration intraveineuse ou intramusculaire de petites doses de corticostéroïdes surrénaliens immédiatement avant la perfusion de l'amphotéricine B ou simultanément peut diminuer le risque de fièvre. La posologie et la durée du traitement aux corticostéroïdes doivent être maintenues à un minimum (voir PRÉCAUTIONS).

En cas de réaction grave au cours de la perfusion, il faut interrompre le traitement pendant 15 minutes pour permettre au patient de récupérer. Si la réaction se reproduit, reprendre le traitement le lendemain, à une plus faible dose. Si une anémie normochromique normocytaire réversible se manifeste au cours d'un traitement prolongé, il peut être nécessaire d'effectuer des transfusions sanguines.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage à l'amphotéricine B peut provoquer un arrêt cardiaque ou un arrêt cardiorespiratoire potentiellement mortel. Lorsqu'on soupçonne un surdosage, il faut arrêter le traitement et surveiller l'état clinique du patient (p. ex., fonctions cardiorespiratoire, rénale et hépatique, résultats hématologiques, électrolytes sériques) et administrer le traitement de soutien, si cela est nécessaire. L'amphotéricine B ne peut être éliminée par hémodialyse. Il faut stabiliser l'état du patient (y compris corriger les carences électrolytiques, etc.) avant d'amorcer de nouveau le traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Mise en garde : Il ne faut sous aucun prétexte dépasser la dose quotidienne totale de 1,5 mg/kg. Le surdosage à l'amphotéricine B peut provoquer un arrêt cardiaque ou un arrêt cardiorespiratoire potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE). Des doses totales élevées peuvent entraîner une insuffisance rénale grave et permanente. On devrait donc soupeser les avantages souhaités par rapport au risque possible.

On devrait administrer FUNGIZONE (amphotéricine B pour injection) par perfusion intraveineuse *lente*, sur une période d'environ 2 à 6 heures (selon la dose administrée), en prenant les précautions de mise lors de l'administration intraveineuse (voir PRÉCAUTIONS, Généralités). La concentration recommandée pour une perfusion intraveineuse dans une solution de dextrose à 5 % est de 0,1 mg/mL (1 mg/10 mL) (voir Préparation des solutions).

Comme la tolérance à l'amphotéricine B varie beaucoup d'un patient à un autre, il faut personnaliser le traitement et adapter la dose d'amphotéricine B selon l'état clinique de chaque patient (p. ex., selon le siège et la gravité de l'infection, l'agent causal, la fonction cardiorénale, etc.).

Même s'il n'est pas prouvé que ce test est fiable pour prédire l'intolérance, il serait préférable d'administrer une seule dose d'essai par voie intraveineuse (1 mg dans 20 mL d'une solution de dextrose à 5 %), en 20 à 30 minutes. On devrait noter la température, le pouls, la fréquence respiratoire et la tension artérielle du patient, toutes les 30 minutes, pendant 2 à 4 heures.

Chez les patients qui ont bien toléré la dose d'essai et dont la fonction cardiorénale est bonne, on amorce habituellement le traitement à une dose quotidienne de 0,25 mg/kg de poids corporel, mais chez ceux souffrant d'une infection fongique grave en évolution rapide, on peut commencer le traitement à une dose quotidienne de 0,3 mg/kg de poids corporel. Toutefois, le besoin de recourir à un traitement plus vigoureux, qui peut signifier le recours à la pleine dose thérapeutique en 24 heures, dépend de la maladie traitée, de l'agent causal, de la fonction immunitaire du patient ainsi que de sa tolérance au médicament. Il faudrait souligner que l'amphotéricine B ne pénètre pas bien dans certains tissus et liquides, tel le liquide céphalorachidien.

Selon la fonction cardiorénale du patient (voir PRÉCAUTIONS, Généralités), on peut majorer graduellement les doses par paliers de 5 à 10 mg par jour pour atteindre une dose quotidienne finale de 0,5 à 1,0 mg/kg. Chez les patients dont la fonction cardiorénale est altérée ou chez ceux qui ont eu une réaction grave à la dose d'essai, on devrait amorcer le traitement par de plus faibles doses quotidiennes (à savoir de 5 à 10 mg).

Il n'y a pas suffisamment de données actuellement pour définir les doses totales et la durée du traitement qui sont nécessaires à l'éradication des mycoses spécifiques. On ne sait pas non plus quelle est la dose optimale. La dose administrée peut aller jusqu'à 1,0 mg/kg par jour dans le cas d'une administration quotidienne ou jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel lorsque la dose est administrée un jour sur deux.

La durée du traitement dépend de facteurs tels que l'agent causal, l'emplacement des lésions, le stade et la gravité de l'infection, la capacité du patient à tolérer l'amphotéricine B et sa réponse au traitement. Plusieurs mois de traitement peuvent s'avérer nécessaires; un traitement de trop courte durée peut produire des résultats inadéquats et entraîner une rechute.

Sporotrichose : Le traitement par l'amphotéricine B, administrée par voie intraveineuse, de la sporotrichose peut durer jusqu'à neuf mois, la dose totale administrée pouvant atteindre 2,5 g.

Aspergillose : On a traité l'aspergillose avec l'amphotéricine B, administrée par voie intraveineuse, pendant une période allant jusqu'à 11 mois. L'administration de doses de 0,5 à 1 mg/kg par jour ou plus et de doses cumulatives de 2 à 4 g chez les adultes, peut s'avérer nécessaire dans les cas d'infections graves (p. ex., la pneumonie ou la fongémie).

Phycomycose rhinocérébrale : Cette maladie foudroyante se manifeste généralement en association avec l'acidocétose diabétique. Il est, par conséquent, impératif d'instituer un traitement antidiabétique pour obtenir de bons résultats avec FUNGIZONE. La phycomycose pulmonaire, qui accompagne plus fréquemment les affections hématologiques malignes, n'est souvent décelée qu'à l'autopsie. On recommande une dose cumulative d'au moins 3 g d'amphotéricine B. Bien qu'une dose totale de 3 à 4 g produise parfois une altération permanente de la fonction rénale, elle semble représenter une dose minimale raisonnable lorsqu'il y a preuve clinique d'invasion des tissus profonds. Comme en général la phycomycose rhinocérébrale évolue rapidement vers une issue fatale, le traitement, qui inclut souvent une intervention chirurgicale, doit nécessairement être plus vigoureux que dans le cas des mycoses plus bénignes.

Le traitement des mycoses profondes peut durer de 6 à 12 semaines ou même davantage.

Candidose : Dans les cas d'infections disséminées ou profondes dues à *Candida*, les doses habituelles de FUNGIZONE sont de 0,4 à 0,6 mg/kg par jour, administrées pendant au moins quatre semaines. L'administration de doses allant jusqu'à 1 mg/kg par jour peut s'avérer nécessaire selon la gravité de l'infection. On administre le traitement jusqu'à ce qu'on observe une amélioration clinique manifeste. Chez les adultes, il peut être nécessaire d'administrer des doses cumulatives totales de 2 à 4 g. On peut recourir à des doses plus faibles (0,3 mg/kg par jour) dans certains cas particuliers, par exemple, lorsque l'œsophagite à *Candida* est résistante à un traitement local ou lorsque l'amphotéricine B est utilisée en association avec d'autres agents antifongiques.

Cryptococcose : Lors du traitement par FUNGIZONE de la cryptococcose chez les patients non immunodéprimés, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses de 0,3 mg/kg par jour pour des périodes de 4 à 6 semaines environ ou jusqu'à ce que les résultats des cultures indiquent l'éradication. On peut administrer l'amphotéricine B en association avec d'autres agents antifongiques à des patients immunodéprimés et à ceux souffrant de méningite, pendant 6 semaines. Il peut s'avérer nécessaire de majorer les doses quotidiennes d'amphotéricine B chez les patients gravement malades ou chez ceux qui reçoivent l'amphotéricine B en monothérapie.

Chez les patients souffrant d'une méningite cryptococcale et atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), on peut administrer des doses plus élevées (de 0,7 à 0,8 mg/kg par jour) et prolonger les cures de traitement jusqu'à 12 semaines. Chez les patients atteints du sida et dont les résultats des cultures sont négatifs après une cure de traitement standard, on devrait considérer, par exemple, l'administration hebdomadaire d'une dose de 1 mg/kg en prophylaxie pendant une durée prolongée.

Coccidioïdomycose : Dans les cas de coccidioïdomycose primaire dictant un traitement, administrer une dose de FUNGIZONE allant jusqu'à 1,5 mg/kg par jour au plus jusqu'à l'atteinte d'une dose cumulative totale de 0,5 à 2,5 g chez l'adulte, selon la gravité et le siège de l'infection. Puisque l'amphotéricine B pénètre peu dans le liquide céphalorachidien, on devrait, dans les cas de méningite coccidiodale, considérer l'utilisation d'un traitement antifongique de rechange ou d'une autre voie d'administration.

Blastomycose : Chez les patients souffrant de blastomycose qui sont gravement malades, on recommande d'administrer, chez l'adulte, des doses de 0,3 à 1 mg/kg par jour de FUNGIZONE pour atteindre une dose cumulative totale de 1,5 à 2,5 g.

Histoplasmosse : Dans les cas d'histoplasmosse disséminée ou pulmonaire chronique, on recommande généralement d'administrer, chez l'adulte, des doses d'environ 0,5 à 1 mg/kg par jour jusqu'à l'atteinte d'une dose cumulative totale de 2 à 2,5 g.

Préparation des solutions

Reconstituer la poudre, comme suit :

Préparer d'abord une solution d'amphotéricine B à une concentration de 5 mg/mL, en ajoutant 10 mL d'eau stérile pour injection U.S.P., sans agent bactériostatique, à la fiole contenant la poudre et en secouant la fiole jusqu'à ce que le liquide soit clair.

On obtient par la suite la solution pour perfusion, qui fournit 0,1 mg d'amphotéricine B par mL, en diluant de nouveau (1:50), jusqu'à un volume de 500 mL, avec du dextrose pour injection

U.S.P. à 5 p. cent d'un pH supérieur à 4,2. On doit vérifier le pH de chaque flacon de dextrose pour injection avant l'utilisation. Le dextrose pour injection vendu dans le commerce a habituellement un pH supérieur à 4,2. Toutefois, s'il est inférieur à 4,2, il faut ajouter 1 ou 2 mL d'un tampon stérile avant de l'utiliser pour diluer la solution concentrée d'amphotéricine B. Il faut vérifier de nouveau le dextrose pour injection pour s'assurer que le pH a été ajusté dans les limites souhaitées.

Voici la composition du tampon recommandé :

Phosphate dibasique de sodium (anhydre)	1,59 g
Phosphate monobasique de sodium (anhydre)	0,96 g
Eau pour injection, U.S.P. (autant que nécessaire)	100 mL

Avant de l'ajouter au dextrose pour injection, il faut stériliser le tampon, soit par filtration sur une pierre, une plaque ou une membrane retenant les bactéries (dimension maximale des pores : 0,45 microns), soit par autoclave pendant 30 minutes sous une pression de 15 lb (121 °C).

Attention : Il faut s'assurer d'utiliser une technique aseptique au cours de toutes les manipulations, car ni l'antibiotique ni le matériel utilisé pour le préparer ne contiennent d'agent de conservation ni d'agent bactériostatique. L'aiguille dont on se servira pour la fiole à usage unique ou les substances de dilution doit être stérile. Ne pas reconstituer la solution avec des solutions physiologiques. À usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

L'utilisation d'un diluant autre que ceux recommandés ou la présence d'un agent bactériostatique (comme par exemple l'alcool benzylique) dans le diluant peuvent précipiter l'antibiotique. Il ne faut pas utiliser la solution initiale ou la solution pour perfusion si elles contiennent un précipité ou un corps étranger.

On peut utiliser un filtre membrane intégré pour la perfusion intraveineuse de l'amphotéricine B. Toutefois, le diamètre moyen des pores ne doit pas être inférieur à 1,0 micron, afin de permettre le passage de la dispersion antibiotique.

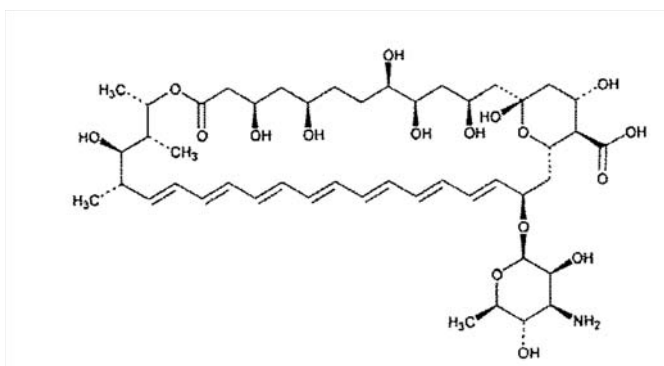
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. SUBSTANCE DU MÉDICAMENT

Nom propre : Amphotéricine B

Nom chimique : acide carboxylique de [1R(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S)]-33-[(3-amino-3,6-didésoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-14, 39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19, 21, 23, 25, 27, 29, 31-heptane-36

Formule développée :



Formule empirique : $C_{47}H_{73}NO_{17}$

Poids moléculaire : 924,11

Description :

L'amphotéricine B est un agent antifongique polyène dérivé d'une souche de *Streptococcus nodosus*, renfermant une fraction moléculaire de mycosamine. L'amphotéricine B cristalline est insoluble dans l'eau; l'antibiotique devient soluble par la préparation d'un mélange d'amphotéricine B et de désoxycholate de sodium qui, au moment de la reconstitution, entraîne une dispersion colloïdale aux fins d'administration parentérale. Les effets antifongiques de pointe de l'antibiotique surviennent entre un pH de 6,0 et 7,5 et diminuent lorsque le pH est inférieur à ces valeurs.

II STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'ENTREPOSAGE

Avant la reconstitution, il faut conserver FUNGIZONE (amphotéricine B) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et le protéger de la lumière. On peut conserver la solution concentrée (5 mg d'amphotéricine B par mL après la reconstitution avec 10 mL d'eau stérile pour injection U.S.P.) dans un endroit sombre, à la température ambiante pendant 24 heures, ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant une semaine. Dans ces conditions, la perte de puissance et de clarté de la solution est minime. Il faut jeter toute portion inutilisée. Les solutions préparées aux fins de perfusion intraveineuse (0,1 mg ou moins d'amphotéricine B) doivent être utilisées rapidement après la préparation et protégées de la lumière lors de l'administration.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

FUNGIZONE (amphotéricine B) est présenté sous forme de poudre stérile lyophilisée en fioles qui fournissent 50 mg d'amphotéricine B 38.75 mg d'acide désoxycholique avec 10.9 mg de phosphate de sodium comme tampon.

Au moment de la fabrication, l'air du flacon est réduit par de l'azote.

MICROBIOLOGIE

In vitro, l'amphotéricine B exerce une forte activité contre un grand nombre de champignons. Les CMI pour les champignons pertinents sont indiquées ci-dessous.

Microorganisme	CMI* (mcg/mL)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	19
<i>Blastomyces brasiliensis</i>	2
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,06 - 0,07
<i>Candida albicans</i>	0,2 - 0,5
<i>Candida parakrusei</i>	11
<i>Candida parapsilosis</i>	0,2 - 4,0
<i>Candida pseudotropicalis</i>	0,2 - 0,9
<i>Candida tropicalis</i>	37
<i>Coccidioides immitis</i>	0,16 - 1,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2
<i>Histoplasma capsulatum</i>	4
<i>Mucor hiemalis</i>	25
<i>Mucor rouxii</i>	6
<i>Rhizopus arrhizus</i>	1,0 - 5,0
<i>Rhizopus microsporus</i>	0,03 - 5,0
<i>Rhizopus nigricans</i>	4
<i>Rhizopus stolonifer</i>	0,03 - 0,06
<i>Sporotrichum schenckii</i> (phase de levée)	7

* CMI = Concentration minimale inhibitrice après 24 à 48 heures d'incubation, vérifiée par la méthode de dilution en gélose.

Les champignons suivants ont aussi présenté une sensibilité à l'amphotéricine B, les CMI allant de 0,1 à 14,7 mcg/mL :

Aspergillus flavus, *Aspergillus niger*, *Epidermophyton floccosum*, *Fusarium bulbigenum*, les espèces de *Geotrichum*, *Microsporium audouini*, *Microsporium canis*, *Monosporium apiospermum*, *Rhodotorula cerevisiae*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*.

Les microorganismes suivants présentent des CMI supérieures à 40,0 mcg/mL :

Cephalosporium recifei, *Cladosporium carrionii*, *Cladosporium wernecki*, *Fonsecaea compactum*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Microsporium gypseum*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia madurae*, *Phialophora verrucosa*, *Sporotrichum schenckii* (phase mycélienne).

In vitro, l'amphotéricine B exerce également une activité anti-protozoaire contre les microorganismes suivants :

Microorganisme	CMI (mcg/mL)
<i>Leishmania brasiliensis</i>	1
<i>Leishmania donovani</i>	1
<i>Trypanosoma cruzi</i>	25
<i>Trypanosoma congolense</i>	250
<i>Trichomonas vaginalis</i>	125

On a constaté que certaines souches de *C. albicans*, *C. guilliermondi*, *C. krusei* et *C. parakrusei*, de même que deux souches de *Coccidioides immitis* développent une résistance à l'amphotéricine B. *Candida tropicalis* résiste au médicament.

L'amphotéricine B n'agit pas contre les bactéries, les rickettsies et les virus.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'homme

Chez l'homme, une première injection intraveineuse de 1 à 5 mg d'amphotéricine B par jour, suivie d'une augmentation graduelle de la dose quotidienne de 0,65 mg/kg entraîne des concentrations plasmatiques de pointe d'environ 2 à 4 mcg/mL. Ces concentrations se maintiennent bien entre les doses, car la demi-vie plasmatique initiale est d'environ 24 heures. La phase terminale d'élimination de l'amphotéricine B ne devient apparente qu'après l'arrêt du traitement, puisqu'il faut presque 6 jours pour l'atteindre. La phase d'élimination terminale a une demi-vie d'environ 15 jours. La longue demi-vie de la phase terminale d'élimination de l'amphotéricine B signifie qu'il faut prévoir une longue période pour atteindre un état d'équilibre pharmacocinétique lors de l'administration de doses répétées.

On a mesuré les valeurs maximales et minimales (juste avant la perfusion suivante) des concentrations sériques de l'amphotéricine B, chez 15 patients recevant un traitement tous les jours ou tous les deux jours, après au moins 3 perfusions consécutives de la même dose. Comme on pouvait le prévoir, les concentrations de pointe moyennes chez les patients recevant des perfusions allant jusqu'à 90 mg, tous les deux jours, étaient plus élevées que chez ceux recevant quotidiennement la moitié de cette dose. Toutefois, malgré une plus longue période après la perfusion, les concentrations sériques minimales obtenues lors d'un traitement tous les deux jours n'étaient pas plus faibles de façon marquée que celles notées lors de l'administration quotidienne. Aux doses de plus de 50 mg tous les jours ou tous les deux jours, les concentrations minimales atteintes au cours du traitement quotidien et les concentrations maximales atteintes au cours du traitement tous les jours ou tous les deux jours avaient tendance à se stabiliser. Dans les plages posologiques étudiées, les concentrations minimales au cours du traitement tous les deux jours ont très peu varié d'une dose à l'autre. On n'a pas noté d'élévation constante des concentrations sériques après l'administration répétée de la même dose.

La plus grande fraction de l'antibiotique se lie probablement aux membranes, contenant du stérol, de nombreux tissus différents. Même si l'on ne connaît pas encore en détail la distribution réelle dans les tissus ni les voies métaboliques empruntées, on croit que les tissus hépatiques entreposent la plus grande fraction du médicament. L'amphotéricine B circulant dans le plasma est fortement liée (une fraction de plus de 90 %) aux protéines plasmatiques et seule une très faible fraction peut être éliminée par dialyse. On a décelé environ deux tiers des concentrations plasmatiques coexistants dans des liquides provenant de la plèvre enflammée, du péritoine, de la synoviale et de l'humeur aqueuse. Les concentrations dans le liquide céphalorachidien ne sont pas décelables ou dépassent rarement 2,5 pour cent de celles observées dans le plasma. Une très faible quantité d'amphotéricine B pénètre dans le corps vitreux ou le liquide amniotique normal.

L'amphotéricine B est éliminée très lentement par les reins et moins de 10 p. cent de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous une forme biologiquement active. Le pourcentage de médicament injecté, excrété dans l'urine des patients ne souffrant pas de maladies rénales graves, diminue à mesure que la dose augmente. L'élimination par la bile pourrait constituer une importante voie d'élimination.

À l'arrêt du traitement, les concentrations urinaires et sériques du médicament diminuent rapidement au cours de la première journée à cause d'une courte demi-vie initiale, et beaucoup plus lentement au cours des semaines suivantes. On peut déceler des concentrations d'amphotéricine B dans l'urine pendant au moins sept à huit semaines.

La concentration d'amphotéricine B dans l'urine est plus ou moins proportionnelle à sa concentration plasmatique, et représente une quantité si infime du médicament administré qu'une altération de la fonction rénale n'a pas d'effet notable sur la concentration plasmatique ou l'élimination par voie rénale du médicament. Les concentrations plasmatiques ne sont pas non plus modifiées par une altération de la fonction rénale ou hépatique.

Une très petite quantité d'amphotéricine B pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, le liquide de la glande parotide, l'humeur aqueuse ou les solutions d'hémodialyse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Souris

Lors de plusieurs études, on a observé, chez des souris traitées par voie intraveineuse avec des préparations d'un complexe d'amphotéricine B et de désoxycholate de sodium, une DL₅₀ de 3,3 à 4,6 mg/kg. Les signes de toxicité incluaient l'ataxie et les convulsions.

Lapins

La DL₅₀ approximative chez les lapins traités avec une seule perfusion intraveineuse du complexe amphotéricine B et désoxycholate de sodium se situait entre 5,0 et 6,0 mg/kg. La mort est habituellement survenue dans les 10 à 30 minutes suivant la fin de la perfusion, et était précédée de tremblements et de convulsions.

Chiens

Les préparations d'amphotéricine B administrées par voie intraveineuse sont généralement plus toxiques chez le chien que chez d'autres espèces, à cause d'une réaction gastro-intestinale (hémorragie) apparemment particulière à l'espèce. Des perfusions intraveineuses de 1 à 5 mg, administrées à des chiens, en doses uniques ou répétées (jusqu'à 3 jours), ont entraîné les réactions suivantes : bradycardie, vomissements, hématurie, polydipsie, diarrhée sanguinolente, fèces sanguinolentes, anorexie, diminution de l'activité, émaciation, hémorragie intestinale, augmentation du taux d'azote uréique du sang, diminution de l'excrétion rénale de la phénolsulfonphthaléine et diminution de la biotransformation hépatique de la bromsulfonephthaléine.

Toxicité subaiguë

Espèce	Nombre d'animaux / groupe	Nombre de groupes	Dose mg/kg/day	Durée de l'étude	Voie d'administration	Signes de toxicité
Rat	Inconnu*	Inconnu*	2,5 - 6,0	3 - 4 sem.	i.p.	<u>Dose élevée</u> : néphrocalcinose étendue, augmentation de la concentration de calcium dans les reins.
Chien	1 ou 3	7	0,11 - 0,84	1 - 4 jours	intrathécal	Un chien est mort après la 4 ^e injection de la dose de 2,25 mg. Des doses uniques de 4,5 et de 6,75 mg ont entraîné, chez 3 chiens sous anesthésie locale, des malaises généralisés, la rigidité des membres postérieurs, la salivation et la miction pendant 30 à 120 minutes. À ces doses, deux chiens ayant reçu du Nembutal ont présenté des troubles oculaires.
Lapin	3	5	0, 0,1, 0,25, 0,625, 1,56	11 jours	i.v.	Après la 11 ^e dose, élévation du taux d'azote uréique chez le groupe recevant la faible dose, mais chez 1 seul chien du groupe recevant 0,25 mg/kg. <u>Dose élevée</u> : incidence marquée d'élévation du taux d'azote uréique du sang après 24 heures.
Porc	3	4	0, 1, 2, 4, 3 fois/semaine	13 semaines	i.v.	Accumulation basophile focale dans les tubules des deux reins des animaux de tous les groupes, la dégénérescence des tubules proximaux étant marquée chez le groupe recevant la dose élevée. <u>Doses moyenne et élevée</u> : légère diminution de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation marquée du taux d'azote uréique. <u>Dose élevée seulement</u> : vomissements, 2 cas de mort précédée, l'un des signes suivants : desquamation, vertige et peau sèche et écailleuse et l'autre : dépigmentation. Présence d'ulcères dans la valvule iléocolique et dans le caecum. Chez deux animaux, on a noté une nécrose étendue de la muqueuse correspondant à une entérite nécrosante.

* Les études n'en font pas mention.

Toxicité subaiguë (suite)

Espèce	Nombre d'animaux / groupe	Nombre de groupes	Dose mg/kg/day	Durée de l'étude	Voie d'administration	Signes de toxicité
Chien	1	7	1,6 - 3,5	2 - 5 jours	i.v.	Quatre chiens ayant reçu des doses initiales de 1,6 et de 1,9 mg/kg ont présenté une perte de l'appétit et des malaises généralisés. On a retrouvé périodiquement des traces de sang dans les fèces chez deux d'entre eux. Les 3 autres chiens ont présenté des vomissements et on a noté chez 1 des chiens recevant la dose élevée des hémorragies dans le duodénum, le jéjunum et l'iléum. <u>Faible dose</u> : congestion modérée du duodénum et légère congestion du jéjunum et de l'iléum chez un chien. Chez un autre chien : congestion de la muqueuse gastrique et légère hémorragie intestinale.
Singe	1 ou 2	4	2,0	10 - 21 jours (5 jours/sem.)	i.v.	Au dixième jour, 1 singe a présenté une dépression, de l'anorexie, une émaciation, une déshydratation, une augmentation de la glycémie et un taux anormalement élevé d'azote uréique. Chez un autre singe, on a noté un certain nombre de lésions pulmonaires tuberculeuses, une dégénérescence graisseuse et granulaire modérée du foie. Chez tous les singes, on a noté des vomissements occasionnels dans l'heure suivant l'administration, une sclérose des veines au point d'injection et une élévation constante du taux d'azote uréique.

Toxicité chronique

Espèce	Nombre d'animaux/ groupe	Nombre de groupes	Dose mg/kg/day	Durée de l'étude	Voie d'administration	Signes de toxicité
Rat	8 M 8 F	44	0, 250, 500 ou 1000	91 jours	orale	Léger écoulement nasal dans tous les groupes. Perte pondérale non significative chez les mâles recevant la dose élevée.
Chien	3	3	0, 250, ou 500 (1)	48 jours	orale	Gain pondéral chez tous les chiens. Vomissements occasionnels chez 1 chien recevant la faible dose. Légère infiltration alvéolaire ou présence d'un petit nodule encapsulé formé d'histiocytes, de lymphocytes ou de plasmocytes, avec ou sans granulocytes, dans les poumons de 4 chiens.
Chien	4	4	0, 125, 250 ou 500 (2)	187 jours	orale	Léger gain pondéral et rares vomissements dans tous les groupes. <u>Dose élevée</u> : deux chiens de lignée consanguine ont présenté une hématurie à intervalles irréguliers, après la 15 ^e semaine, de même que des pétéchies dans la muqueuse vésicale. L'un d'entre eux avait des calculs incrustés. Légère cirrhose des reins chez 2 chiens et infarctus rénal chez un autre.
Souris	10	5	5, 10, 25 50, 100	71 jours	IP	On n'a noté aucun signe de toxicité relié au médicament.

- (1) Amphotéricine B claire en suspension dans de la lécithine à 0,2 p. cent
(2) Amphotéricine B en suspension dans de l'agar à 0,25 p. cent

Toxicité rénale chronique

Espèce	Nombre d'animaux	Dose mg/kg/day	Durée de l'administration (jours)	Voie d'administration	Signes de toxicité
Chien	15	0,5, 2,0	4	i.v.	Augmentation du taux d'azote uréique.
Chien	6	0,25 - 1,0*	12 - 191	i.v.	Perte pondérale; hématurie terminale ou méléna (4 chiens) avec gastrite hémorragique; thrombophlébite temporaire (1 chien).
Chien	10	0,25 - 4,0	4 - 187	i.v.	Effets non létaux à 0,5 mg/kg; nécrose et calcification tubulaires, épaissement des membranes basales des tubules; augmentation du taux d'azote uréique.
Chien	18	0,25 - 2,0	2 - 18	i.v.	Augmentation du taux d'azote uréique et urémie en évolution; deux morts.

* Tous les deux jours chez la moitié des chiens.

Reproduction et tératologie

Espèce	Sex	Nombre d'animaux/groupe	Nombre de groupes	Dose mg/kg/day	Période de traitement	Voie d'admin.	Effets
Souris	F	60 - 110	4	0, 50, 100 ou 200	Immédiatement après le coït, jusqu'au 17 ^e jour de gestation ou jusqu'à la mise à bas.	orale	À toutes les doses supérieures à celles administrées au groupe témoin, incidence de résorption.
Rat	F	40	4	0, 50, 100 ou 200	Immédiatement après le coït, jusqu'au 19 ^e jour de gestation ou jusqu'à la naissance.	orale	Dose de 200 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour, incidence de résorption plus élevée que chez le groupe témoin. Incidence plus élevée de morts-nés chez les groupes recevant la dose élevée.
Lapin	F	13 - 30	4	0, 25, 50 ou 100	Immédiatement après le coït, jusqu'au 29 ^e jour de la gestation ou jusqu'à la mise à bas.	orale	Augmentation du nombre de morts chez les lapines recevant les doses élevée et moyenne. Dans le groupe recevant la dose élevée, 1 seule lapine a mis bas et, dans le groupe recevant la dose moyenne, 3 des 7 lapines ont mis bas. Une lapine recevant la dose moyenne a mis bas un foetus mort-né le 27 ^e jour de gestation. À la nécropsie, on a constaté que cette lapine portait encore 5 foetus morts dont deux étaient sous-développés.
Rat	F	19 - 22	4	0, 0.6, 1.5 ou 3.75	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	i.p.	On n'a relevé aucune anomalie reliée au médicament.
Lapin	F	15	5	0, 0.24, 0.6 ou 1.50	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	i.v.	On croit que la diminution du taux de survie des nouveaux-nés relié à la dose est attribuable à l'excipient de dextrose.
Rat	F	25	4	0, 0.6, 1.5 ou 3.75	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour après la mise à bas.	i.p.	L'incidence plus élevée de morts-nés dans le groupe recevant la dose élevée est possiblement attribuable à l'excipient de dextrose, car l'incidence de morts-nés dans les groupes recevant les doses faible ou moyenne a été semblable à celle des animaux traités avec le dextrose seulement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson, B., Robert S.S., Gonzalez, C., Chick, E.W.,
Mycotic ulcerative keratitis,
A.M.A. Archives of Ophthalmology, 62:35-45, 1959.
2. Anderson, B., Chick, E.W.,
Mycokeratitis: Treatment of fungal corneal ulcers with amphotericin B and mechanical
debridement,
South Med. J., 56:270-274, 1963.
3. Atkinson, A. Jr., Bennett, John E.,
Amphotericin B pharmacokinetics in humans,
Antimicrob. Ag. Chemother., 13:271-276, 1978.
4. Bennett, John E.,
Drug Therapy - Chemotherapy of systemic mycoses, (première de deux parties)
N. Engl. J. Med., 290:30-32, 1974.
5. Bindschadler, Darryl D., Bennett, John E.,
A pharmacologic guide to the clinical use of amphotericin B,
J. Infect. Dis., 120:427-436, 1969.
6. Butler, William T.,
Amphotericin B toxicity. Changes in renal function,
Ann. Internal Med., 61:344-349, 1964.
7. Crofts, M.A.J.,
Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis,
J. Trop. Med. Hyg., 75:111-113, 1976.
8. Currie, D.,
Mycotic keratitis,
Arch. Ophtal., 70:335-336, 1963.
9. Eisenberg, R.S., Oatway, W.H.,
Nebulization of amphotericin B,
Am. Rev. Resp. Dis., 103:289-292, 1971.
10. Feldman, Harvey A., Hamilton, John D., Gutman R.A.,
Amphotericin B therapy in an anephric patient,
Antimicrob. Ag. Chemother., 4:302-305, 1973.
11. Goldman, H.J., Littman, M.L., Oppenheimer, G., Glickman, S.I.,
Monilia cystitis - effective treatment with instillations of amphotericin B,
J.A.M.A., 174:359-362, 1960.
12. Goodman, Louis S., Gilman, Alfred,
The pharmacological basis of therapeutics,
MacMillan Publishing Co., Inc. N.Y., N.Y., 1975.

13. Hill, George J. II, Butler, W.T., Szwed, Clarence F., Utz, John P.,
Comparison of renal toxicity of two preparations of amphotericin B,
Am. Rev. Respirat. Dis., 83:342-346, 1963.
14. Louria, Donald B.,
Some aspects of the absorption, distribution and excretion of amphotericin B in man,
Am. & Ct., V:395-301, 1958.
15. McDonald D.F., Fagan, C.H.,
Fungus balls in the urinary bladder,
Am. J. Roentgen. Rad. Ther. Necl. Med., 114:753-757, 1972.
16. Oehling, A., Giron, M., Subira, M.I.,
Aerosol chemotherapy in bronchopulmonary candidiasis,
Respiration, 32:179-184, 1975.
17. Seabury, John H., Dascomb, H.E.,
Experience with amphotericin B for the treatment of systemic mycoses,
A.M.A. Arch. Intern. Med., 102:960-976, 1958.
18. Wood, T.O., Williford, W.,
Treatment of keratomycosis with amphotericin B 0.15%,
Am. J. Ophtal., 81:847-849, 1976.