

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amikacine B. Braun 5 mg/ml solution pour perfusion
Amikacine B. Braun 10 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Solution à 5 mg/ml pour perfusion par voie intraveineuse:

1 ml de solution pour perfusion contient 5 mg d'amikacine, sous la forme de sulfate d'amikacine.
1 flacon de 100 ml contient 500 mg d'amikacine (sous la forme de sulfate d'amikacine).

Solution à 10 mg/ml pour perfusion par voie intraveineuse:

1 ml de solution pour perfusion contient 10 mg d'amikacine, sous la forme de sulfate d'amikacine.
1 flacon de 100 ml contient 1.000 mg d'amikacine (sous la forme de sulfate d'amikacine).

Excipients à effet notoire:

Chaque dose de 100 ml contient 15 mmol (354 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion
Solution aqueuse, claire et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour le traitement des infections sévères suivantes dues à des bactéries sensibles à l'amikacine (voir rubrique 5.1) lorsque des agents antimicrobiens moins toxiques ne sont pas efficaces:

- Infections nosocomiales des voies respiratoires inférieures, y compris une pneumonie sévère,
- Infections intra-abdominales, y compris une péritonite,
- Infections compliquées et récurrentes des voies urinaires,
- Infections de la peau et des tissus mous, y compris l'infection de brûlures,
- Endocardite bactérienne,
- Infections intra-abdominales post-opératoires.

Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml solution pour perfusion peut également être utilisée dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou soupçonnée d'être associée, à l'une des infections précitées.

Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml solution pour perfusion est généralement utilisée en association avec d'autres antibiotiques appropriés afin de couvrir le spectre bactérien rencontré dans l'infection concernée.

Il convient de respecter les recommandations officielles relatives à l'usage approprié des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le poids corporel du patient avant traitement doit être obtenu pour calculer le bon dosage.

L'usage d'une pompe à perfusion garantit un dosage précis d'Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml solution pour perfusion.

Pour éviter un surdosage, plus particulièrement chez l'enfant, le dosage le plus approprié devra être choisi.

Suivi de la concentration médicamenteuse

L'état de la fonction rénale doit être estimé en mesurant la concentration sérique de créatinine ou le taux de clairance de la créatinine endogène. L'azote uréique sanguin est beaucoup moins fiable pour ce calcul. La fonction rénale doit être régulièrement contrôlée au cours du traitement.

Dès que cela est possible, les concentrations sériques d'amikacine doivent être mesurées pour assurer des taux corrects mais pas excessifs. Il est préférable de mesurer aussi bien les concentrations sériques maximales que les concentrations sériques minimales par intermittence, au cours du traitement.

Les concentrations maximales (30 à 90 minutes après injection) au-delà de 35 mcg/ml et les concentrations minimales (juste avant la prochaine dose) au-delà de 10 mcg/ml doivent être évitées.

Le dosage doit être ajusté conformément aux indications. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, une dose quotidienne peut être utilisée. Les concentrations maximales peuvent dans ces cas-là dépasser les 35 microgrammes/ml.

Le suivi des concentrations plasmatiques est fortement recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Durée du traitement

La durée totale du traitement doit être limitée à 7 à 10 jours, selon la gravité de l'infection. En cas d'infection sévère et compliquée, lorsque le traitement par amikacine excède 10 jours, la pertinence du traitement par amikacine doit être réévaluée car la poursuite éventuelle du traitement nécessitera, en plus de la surveillance du taux sérique d'amikacine, la surveillance des fonctions rénale, auditive et vestibulaire.

Les patients atteints d'infections dues à des germes sensibles doivent répondre au traitement dans un délai de 24 à 48 heures si la posologie recommandée est respectée. En l'absence de réponse clinique nette en trois à cinq jours, le traitement doit être arrêté et un nouvel antibiogramme effectué pour l'organisme envahisseur.

Le manque de réponse au traitement peut être dû à la résistance de l'organisme ou à la présence de cavités septiques nécessitant un drainage chirurgical.

Patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min)

Adultes, adolescents et enfants de plus de 12 ans (poids corporel supérieur à 33 kg)

La dose intraveineuse recommandée pour les adultes et adolescents dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine \geq 60 ml/min) est de 15 mg/kg de poids corporel/jour. Elle peut être administrée en une seule dose ou divisée en 2 doses égales, à savoir 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures.

La dose quotidienne totale ne peut pas dépasser 1,5 g. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée deux fois par jour car les données étayant l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes.

Nourrissons, bébés et enfants (4 semaines à 12 ans)

La dose intraveineuse (perfusion intraveineuse lente) recommandée chez les enfants dont la fonction rénale est normale est de 15 à 20 mg/kg PC/jour. Elle peut être administrée en une dose de 15 à 20 mg/kg une fois par jour ou en doses de 7,5 mg/kg PC toutes les 12 heures. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée deux fois par jour car les données étayant l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes.

Nouveau-nés

Une dose de charge initiale de 10 mg/kg de PC suivie de 7,5 mg/kg de PC toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Prématurés

Chez les prématurés, la dose recommandée est de 7,5 mg/kg de PC toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Volumes de perfusion chez les patients dont la fonction rénale est normale

Dose (mg) par kg de poids corporel											
Poids corporel											
Amikacine B. Braun 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)											
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	
Amikacine (mg/kg de PC)											
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	
Amikacine B. Braun 10 mg/ml (100 ml = 1000 mg)											
Poids corporel											
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	
Amikacine (mg/kg de PC)											
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	ml
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	

Dose quotidienne maximale

La dose quotidienne totale de 15-20 mg/kg PC/jour ne doit pas être dépassée, quel que soit le mode d'administration.

Étant donné la nécessité d'ajustements de la dose, l'administration d'amikacine en une seule dose quotidienne n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une immunité affaiblie, une insuffisance rénale, une mucoviscidose, une ascite ou des brûlures étendues (plus de 20% de la peau), chez les patients âgés et en cas de grossesse.

Patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min)

L'administration de la dose quotidienne d'amikacine en une seule fois n'est pas recommandée chez les patients qui présentent des troubles de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) car ces patients seront ainsi exposés continuellement à des concentrations minimales élevées. Voir ci-après les ajustements de dose chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et recevant le dosage quotidien classique à deux ou trois doses, les concentrations sériques d'amikacine doivent être contrôlées par des procédures de tests adaptées. Les doses doivent être adaptées chez les patients présentant une insuffisance rénale, soit en allongeant les intervalles entre des doses normales, soit en réduisant les doses administrées à intervalles fixes, afin d'éviter une accumulation d'amikacine.

Les deux méthodes se basent sur les valeurs de clairance de la créatinine ou de créatinine sérique du patient car il a été démontré que ces valeurs sont liées à la demi-vie des aminoglycosides chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ces programmations des doses doivent être utilisées conjointement à des examens

cliniques et laboratoires minutieux du patient et doivent être modifiées si nécessaire, et modifiées en cours de dialyse.

Extension de l'intervalle entre deux doses normales

Si le taux de clairance de la créatinine n'est pas disponible et que l'état du patient est stable, l'intervalle, en heures, entre deux doses uniques normales (c'est-à-dire qui seraient administrées à un patient dont la fonction rénale est normale, deux fois par jour, à raison de 7,5 mg/kg de poids corporel) se calcule en multipliant par 9 le taux de créatinine sérique. Par exemple, si la concentration en créatinine est de 2 mg/100 ml, la dose unique individuelle recommandée (7,5 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les $2 \times 9 = 18$ heures.

Réduction de la dose avec intervalles de dosage normaux

Si les déterminations par tests sanguins ne sont pas possibles, et que l'état du patient est stable, les taux de créatinine sérique et la clairance de la créatinine sont les indicateurs les plus facilement disponibles du degré d'insuffisance rénale à utiliser pour déterminer le dosage.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et dont la clairance de la créatinine est connue, la dose de charge d'amikacine est de 7,5 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien administrée toutes les 12 heures doit être réduite en fonction de la baisse du taux de clairance de la créatinine du patient et est calculée à l'aide de la formule suivante:

$\text{dose d'amikacine réduite} = \frac{\text{Clairance de la créatinine}_{\text{actuelle}} \text{ [ml/min]}}{\text{Clairance de la créatinine}_{\text{normale}} \text{ [ml/min]}} \times \text{dose de charge d'amikacine}$
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> [mg] </div>

Les valeurs présentées dans le tableau ci-dessous peuvent servir de repères.

Clairance de la créatinine [ml/min]	Dose quotidienne d'amikacine [mg/kg de poids corporel/jour]	Dose d'amikacine par 12 heures pour un patient de 70 kg [mg]
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Les schémas de dosage ci-dessus ne sont pas des recommandations strictes mais sont fournis comme référence de dosage lorsque les mesures des taux sériques d'amikacine ne sont pas possibles.

Une autre méthode approximative pour déterminer le dosage réduit avec intervalles de douze heures (pour les patients dont les valeurs de créatinine sérique stables sont connues) est de diviser la dose généralement recommandée par la créatinine sérique du patient.

Patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale

L'hémodialyse purifie aisément le sang de l'amikacine qu'il contient, plus de 90 % de la dose étant éliminés en l'espace de 4 heures.

Chez les patients anuriques, une dose initiale normale devra être administrée (7,5 mg/kg). Les doses suivantes, administrées après l'hémodialyse, seront comprises entre 2,5 et 3,75 mg/kg.

Il est essentiel de surveiller les concentrations sériques.

Patients sous dialyse péritonéale

Ce type de dialyse est beaucoup moins efficace, seuls 30 % d'une dose donnée pouvant être extraits en 12 heures.

Administration quotidienne unique

Dans les situations cliniques où le volume de distribution est accru, la première dose, la dose de charge, sera comprise entre 20 et 30 mg/kg et devra ensuite être ajustée en fonction de la C_{max} .

Patients âgés

Les patients âgés peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus faibles que les jeunes adultes afin d'obtenir une concentration thérapeutique dans le plasma.

Patients obèses

L'amikacine se diffuse mal dans les tissus adipeux. Chez les patients obèses, il est recommandé de calculer la dose sur la base du poids ajusté.

Formule pour le calcul du poids à prendre en compte pour déterminer la posologie chez les patients obèses (P1) :

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = poids idéal

PA = poids actuel

La dose maximale de 1,5 g par jour ne doit pas être dépassée.

Patients atteints d'ascite

Des doses plus élevées doivent être administrées afin d'obtenir une concentration sérique adéquate, compte tenu de la distribution relativement plus importante dans le compartiment liquidien extracellulaire.

Mode d'administration

Usage intraveineux.

La durée de perfusion idéale chez l'adulte est de 30 minutes mais peut être allongée jusqu'à 60 minutes.

Chez les patients pédiatriques, la solution doit normalement être administrée sur une durée de 30 à 60 minutes. Chez les nourrissons, le contenu du flacon sera administré en 1 à 2 heures.

Il s'agit d'une formulation prête à l'emploi, à usage unique, et qui ne peut pas être diluée avant administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'amikacine, à d'autres aminoglycosides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Des antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques sévères aux aminoglycosides peuvent représenter une contre-indication à l'utilisation de tout aminoglycoside en raison des allergies croisées connues aux médicaments de cette classe.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose lors de l'administration à des patients souffrant :

- d'insuffisance rénale;
- de dommages auditifs ou vestibulaires;

- de troubles neuromusculaires (par ex : myasthénie grave, parkinson, car la faiblesse musculaire peut être aggravée en raison du potentiel effet curarisant des aminoglycosides sur la jonction neuro-musculaire), et
- chez les patients traités au moyen d'un autre aminoglycoside juste avant l'amikacine.

Les patients traités par aminoglycosides par voie parentérale doivent être placés sous observation clinique constante en raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité associées à leur utilisation.

Les effets toxiques des aminoglycosides, y compris l'amikacine, sont plus fréquents chez les patients insuffisants rénaux, si les doses administrées sont élevées et si la durée du traitement est prolongée.

La sécurité du traitement pendant une période de plus de 14 jours n'a pas été établie.

Un âge avancé et une déshydratation accroissent également le risque de toxicité des aminoglycosides.

Neuro/Ototoxicité

La neurotoxicité, qui se présente sous la forme d'une ototoxicité vestibulaire et/ou bilatérale, peut survenir chez les patients traités par aminoglycosides. Le risque d'ototoxicité induite par les aminoglycosides est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux ou chez ceux dont le traitement est prolongé au-delà de 5 à 7 jours, même les patients sains. La surdité aux hautes fréquences est généralement la première et peut être détectée uniquement par des tests audiométriques. Les patients peuvent souffrir de vertiges, signe d'une atteinte vestibulaire. Engourdissements, picotements, contractions musculaires et convulsions sont d'autres manifestations de la neurotoxicité.

Il existe un risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial (en particulier la substitution de A par G dans le nucléotide 1555 du gène ARNr 12S), même si les taux sériques d'aminosides se situent dans la fourchette recommandée pendant le traitement. D'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées chez ces patients.

En cas d'antécédents familiaux de mutations pertinentes ou de surdité induite par les aminosides, des traitements alternatifs ou des tests génétiques préalables à l'administration doivent être envisagés.

Les patients développant des troubles cochléaires ou vestibulaires peuvent ne présenter aucun symptôme au cours du traitement les prévenant du développement d'une toxicité du huitième nerf et d'une surdité bilatérale partielle ou totale irréversible, ou de vertiges handicapants susceptibles de survenir à l'arrêt du traitement. Voir également rubrique 4.8.

L'ototoxicité induite par les aminoglycosides est généralement irréversible.

Toxicité neuromusculaire

Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés à la suite d'une injection parentérale, d'une instillation topique (dans le cas d'une irrigation orthopédique et abdominale ou dans le traitement local de l'empyème) et à la suite de l'utilisation d'aminoglycosides par voie orale.

La possibilité de paralysie respiratoire doit être prise en compte en cas d'administration d'aminoglycosides, quel que soit le mode d'administration, surtout chez les patients recevant simultanément un traitement médicamenteux exerçant des blocages neuromusculaires. Voir également rubrique 4.5.

En cas de blocage neuromusculaire, les sels calciques peuvent permettre de supprimer la paralysie respiratoire mais une assistance respiratoire artificielle peut s'avérer nécessaire. Un blocage neuromusculaire et une paralysie musculaire ont été observés chez les animaux ayant reçu des doses élevées d'amikacine.

Toxicité rénale

Les aminoglycosides sont potentiellement néphrotoxiques. La toxicité rénale est indépendante du plasma prélevé lors du pic (C_{max}). Le risque de néphrotoxicité est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux recevant des doses élevées ou dont le traitement est prolongé.

Les patients doivent être bien hydratés pendant le traitement et la fonction rénale doit être évaluée à l'aide des méthodes traditionnelles avant de débiter le traitement. Elle doit également être vérifiée quotidiennement pendant le traitement. Voir rubrique 4.2.

Les doses quotidiennes doivent être réduites et/ou l'intervalle entre les doses doit être allongé en cas de signes de troubles rénaux tels que: cylindrurie, présence de leucocytes ou d'érythrocytes, albuminurie, diminution de la clairance de la créatinine, diminution de la gravité spécifique de l'urine, hyperazotémie,

augmentation de l'azote uréique sanguin, élévation de la créatinine sérique et oligurie. Le traitement doit être interrompu si l'azotémie augmente ou si le volume des urines diminue progressivement.

Suivi du patient

La fonction rénale et celle du huitième nerf crânien doivent être soigneusement contrôlées, notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale suspectée ou confirmée au début du traitement mais également chez ceux dont la fonction rénale est normale initialement mais qui présentent des signes d'insuffisance rénale au cours du traitement. Les concentrations sériques d'amikacine doivent être contrôlées quand cela est possible pour assurer des taux adéquats et éviter d'atteindre des taux potentiellement toxiques. Les urines doivent être examinées en vue de déceler une diminution de la gravité spécifique de l'urine, une augmentation de l'excrétion protéique, et la présence de cellules ou de cylindres urinaires. L'azote uréique sanguin, la créatinine sérique et la clairance de la créatinine doivent être régulièrement mesurés. Si possible, des audiogrammes en série doivent être effectués chez les patients suffisamment âgés pour être testés, particulièrement les patients à haut risque. La preuve d'une ototoxicité (étourdissements, vertiges, acouphènes, grondements dans les oreilles et perte d'audition) ou de néphrotoxicité nécessite l'arrêt du médicament ou un ajustement de la dose. Voir rubrique 4.8.

Le traitement par amikacine doit être arrêté si des acouphènes ou une perte d'audition subjective apparaissent ou si les audiogrammes de suivi montrent une perte significative de la détection des hautes fréquences.

Comme avec d'autres antibiotiques, le recours à l'amikacine peut entraîner la surcroissance d'organismes résistants. Si cela se produit, un traitement approprié devra être initié.

Appliqués localement dans le cadre d'une procédure chirurgicale, les aminoglycosides sont absorbés rapidement et presque complètement (sauf par la vessie). Des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès ont été signalés à la suite d'un blocage neuromusculaire lié à l'irrigation du champ opératoire avec des préparations à base d'aminoglycosides (quelle que soit la surface).

Un infarctus maculaire entraînant parfois une perte irréversible de la vision a été rapporté à la suite de l'administration intravitréenne (injection dans l'œil) d'amikacine.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent souffrir d'insuffisance rénale susceptible de passer inaperçue lors des tests de dépistage traditionnels comme l'azote uréique sanguin ou la créatinine sérique. Une détermination de la clairance de la créatinine peut s'avérer plus utile. Le contrôle de la fonction rénale chez les patients âgés au cours du traitement par aminoglycosides est particulièrement important.

Population pédiatrique

Les aminoglycosides doivent être utilisés avec prudence chez les prématurés et les nouveau-nés parce que l'immaturation rénale de ces patients allonge la demi-vie sérique de ces médicaments.

Avvertissements/précautions spécifiques relatifs aux excipients

Ce médicament contient 354 mg de sodium pour 100 ml de solution, ce qui équivaut à 17,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Interférences avec les tests de laboratoire

Les tests de la créatinine sérique peuvent donner des valeurs faussement élevées quand les céphalosporines sont administrées de façon concomitante. L'inactivation mutuelle de l'amikacine et des bêta-lactamines peut se poursuivre dans les échantillons (par ex : sérum, liquide céphalo-rachidien, etc.) prélevés en vue de tester les aminoglycosides, aboutissant ainsi à des résultats incorrects. Les échantillons doivent donc être soit immédiatement analysés après prélèvement, soit réfrigérés ou encore l'antibiotique bêta-lactamine doit être inactivé par l'ajout de bêta-lactamase. L'inactivation de l'aminoglycoside n'est cliniquement pertinente que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë.

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

Antibiotiques bêta-lactames

Une réduction de l'activité sérique peut survenir lorsque des médicaments de la famille des aminoglycosides ou de la pénicilline sont administrés conjointement à l'amikacine in vivo par des voies d'administration séparées.

Autres substances neurotoxiques, ototoxiques ou

L'administration concomitante ou subséquente, qu'elle soit systémique ou topique, d'autres substances neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques doit être évitée en raison des effets additionnels possibles.

La toxicité de l'amikacine peut être renforcée par les substances neurotoxiques et/ou ototoxiques et/ou néphrotoxiques suivantes:

- Autres aminoglycosides par voie parentérale (par ex. : la kanamycine, la paromomycine)
- Autres produits chimiothérapeutiques anti-infectieux, par exemple:
 - . bacitracine,
 - . amphotéricine B,
 - . céphalosporines (par ex. céphaloridine),
 - . vancomycine,
 - . polymyxines (polymyxine B, colistine)
 - . viomycine
- Cytostatiques à base de platine:
 - . carboplatine (à haute dose), cisplatine, oxaliplatine (particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante)
- Immunosuppresseurs:
 - . ciclosporine,
 - . tacrolimus
- Diurétiques à action rapide, par exemple:
 - . furosémide,
 - . acide éthacrynique (ototoxicité intrinsèque potentielle, toxicité additionnelle des aminoglycosides peut être obtenue à cause de l'effet de déshydratation des diurétiques et une élévation de la concentration des aminoglycosides dans le sérum et les tissus).
- Amikacine/anesthésie au méthoxyflurane
Les aminoglycosides peuvent augmenter l'effet neurotoxique du méthoxyflurane. Leur utilisation concomitante peut entraîner des neuropathies très graves.

Lorsque l'amikacine est associée à un agent potentiellement néphrotoxique ou ototoxique, les fonctions auditive et rénale doivent être surveillées de très près. En cas d'utilisation concomitante avec un diurétique à action rapide, l'hydratation du patient doit être contrôlée.

Amikacine/myorelaxants et autres substances-effets neuromusculaires

En cas de traitement concomitant par amikacine et

- un agent de blocage neuromusculaire (par ex : succinylcholine, décathonium, atracurium, rocuronium, vecuronium),
- de grandes quantités de sang citraté ou
- une anesthésie,
il faut s'attendre à ce que le blocage musculaire induit par ces produits soit accru et entraîne éventuellement une paralysie respiratoire.
- En cas de chirurgie, l'anesthésiste doit être informé de l'administration de ce médicament au patient. Une injection de sels de calcium peut faire disparaître le blocage neuromusculaire dû aux aminoglycosides (voir rubrique 4.9).

Indométacine

Chez les nouveau-nés, l'indométacine peut accroître la concentration d'amikacine dans le plasma.

Bisphosphonates

Le risque d'hypocalcémie est accru quand les aminoglycosides sont administrés avec des bisphosphonates.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'emploi d'aminoglycosides chez les femmes enceintes sont limitées. Les aminoglycosides peuvent être nocifs pour le fœtus. Ils traversent la barrière placentaire et des cas de surdité congénitale bilatérale totale irréversible ont été signalés chez des enfants dont la mère a reçu de la streptomycine durant sa grossesse. Bien qu'aucun effet indésirable sur le fœtus ou le nouveau-né n'ait été signalé chez des femmes enceintes traitées au moyen d'autres aminoglycosides, il existe une nocivité potentielle. Si l'amikacine est utilisée durant la grossesse ou si la patiente entame une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml solution pour perfusion ne doit pas être administrée pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la patiente ne requière un traitement par amikacine. Si le traitement est jugé nécessaire, il doit avoir lieu sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'amikacine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de ne pas entamer l'administration d'Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml solution pour perfusion doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

Des études de toxicité reproductive chez la souris et le rat n'ont montré aucun effet sur la fécondité.

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

Des études consacrées aux effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'ont pas été réalisées.

En cas d'administration à des patients non hospitalisés, la prudence s'impose lors de la conduite et de l'utilisation de machines, compte tenu des effets indésirables possibles tels que des troubles de l'équilibre (voir rubrique 4.8), ceux-ci étant susceptibles d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines..

4.8 Effets indésirables

Tous les aminoglycosides ont le potentiel d'induire une ototoxicité, une néphrotoxicité et un blocage neuromusculaire. Ces toxicités surviennent plus souvent chez les patients insuffisants rénaux, chez les patients traités par d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques, et chez les patients traités sur de longues périodes et/ou avec des doses supérieures aux recommandations (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables considérés comme pouvant au moins être liés au traitement sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence.:

- Très fréquent ($\geq 1/10$ patients traités)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$ patients traités)
- Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$ patients traités)
- Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$ patients traités)
- Très rare ($< 1/10.000$ patients traités)
- Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

<i>Infections et infestations:</i>	
Peu fréquent:	Surinfection ou colonisation (par des bactéries résistantes ou des levures ^a)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique:</i>	
Rare:	Anémie, éosinophilie
<i>Affections du système immunitaire:</i>	
Fréquence indéterminée :	Réactions anaphylactiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes, manifestations d'hypersensibilité, voir également les rubriques « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » et « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	
Rare:	Hypomagnésémie
<i>Affections du système nerveux:</i>	
Peu fréquent:	Étourdissements ^a , vertiges ^a
Rare:	Céphalée, paresthésie ^a , tremblements ^a , troubles de l'équilibre ^a
Fréquence indéterminée :	Paralysie ^a
<i>Affections oculaires:</i>	
Rare:	Cécité ^b , infarctus rétinien ^b
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i>	
Rare:	Acouphènes ^a , hypoacousie ^a
Fréquence indéterminée:	Surdité ^a , surdité neurosensorielle ^a
<i>Affections vasculaires:</i>	
Rare:	Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	
Fréquence indéterminée:	Apnée, bronchospasmes
Très rare:	Paralysie respiratoire (cas isolés)
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	
Peu fréquent:	Nausées, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	
Peu fréquent:	Rash
Rare :	Prurit, urticaire
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:</i>	
Rare:	Arthralgie, contractions musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	
Peu fréquent:	Atteinte des tubules rénaux
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, cellules dans les urines ^a
Rare:	Oligurie ^a , augmentation de la créatinine sanguine ^a , albuminurie ^a , azotémie ^a , hématies dans les urines ^a , leucocytes dans les urines ^a
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	
Rare:	Pyrexie

^aVoir section 4.4

^bL'amikacine n'est pas formulée pour un usage intravitréen. Une cécité et un infarctus rétinien ont été rapportés à la suite d'administrations intravitréennes (injection dans l'œil) d'amikacine.

Informations sur certains effets indésirables

Les modifications de la fonction rénale sont généralement réversibles à l'arrêt du médicament. Les effets toxiques sur le huitième nerf crânien peuvent entraîner une perte d'audition, une perte d'équilibre, ou les deux. L'amikacine touche principalement la fonction auditive. Les dommages cochléaires comprennent la surdité des hautes fréquences et surviennent généralement avant que la perte d'audition clinique ne puisse être détectée par les tests audiométriques (voir rubrique 4.4).

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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance: –

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une néphrotoxicité, une ototoxicité ou un effet curarisant (blocage musculaire).

Traitement

En cas de surdosage ou de réaction toxique, la perfusion d'amikacine doit être interrompue et une dialyse péritonéale ou une hémodialyse peut être appliquée afin d'accélérer l'élimination de l'amikacine du sang. L'hémofiltration artérioveineuse continue peut également favoriser l'élimination de l'amikacine qui s'est accumulée dans le sang. Chez le nouveau-né, une exsanguino-transfusion peut être envisagée. Cependant, on demandera d'abord l'avis d'un expert avant de prendre une telle mesure.

Un blocage neuromusculaire avec arrêt respiratoire nécessite un traitement approprié, comprenant l'application de calcium ionisé (par ex : gluconate ou lactobionate en solution à 10 ou 20 %). En cas de paralysie respiratoire, une ventilation artificielle peut être nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres aminoglycosides, code ATC: J01GB06

L'amikacine est un antibiotique aminoglycoside semi-synthétique dérivé de la kanamycine. Elle est obtenue par acylation avec un acide amino-hydroxybutyrique au niveau du groupe aminé C-1 de la fraction 2-déoxystreptamine.

Mécanisme d'action

L'amikacine agit en inhibant la synthèse des protéines au niveau du ribosome bactérien grâce à une interaction avec l'ARN ribosomique, laquelle entraîne une inhibition de la traduction chez les micro-organismes sensibles. Il en résulte une action bactéricide.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le paramètre pharmacocinétique et pharmacodynamique le plus important pour prédire l'effet bactéricide de l'amikacine est le rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration inhibitrice minimale (CIM) de l'agent pathogène concerné. Un rapport C_{max}/CIM de 8:1 ou 10:1 est considéré comme efficace dans l'élimination de la bactérie et dans la prévention de la reprise de sa croissance.

L'amikacine affiche des effets post-antibiotiques *in vitro* et *in vivo*. Dans les traitements contre la majorité des bacilles Gram-négatives, l'effet post-antibiotique permet d'allonger l'intervalle entre deux doses sans perte d'efficacité.

Mécanisme(s) de résistance

Une résistance à l'amikacine peut résulter des mécanismes suivants:

- Inactivation enzymatique: la modification enzymatique des molécules de l'aminoglycoside est le mécanisme de résistance le plus courant. Elle est médiée par des acétyltransférases, des phosphotransférases ou des nucléotidyltransférases, qui sont généralement codés par des plasmides. L'amikacine a démontré une efficacité contre de nombreuses souches résistantes aux aminoglycosides, en raison de sa capacité à résister à une dégradation par des enzymes qui inactivent les aminoglycosides.
- Pénétration réduite et efflux actif: ces mécanismes de résistance sont observés chez *Pseudomonas aeruginosa*. Des données récentes indiquent l'émergence de mécanismes de résistance similaires chez *Acinetobacter spp.*

- Altération de la structure cible: occasionnellement, des modifications à l'intérieur des ribosomes sont identifiées comme la cause de la résistance.

L'apparition d'une résistance durant le traitement est peu fréquente. Une résistance croisée partielle entre l'amikacine et d'autres antibiotiques aminoglycosides est possible.

Valeurs critiques pour les tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la concentration inhibitrice minimale (MIC) utilisés lors des tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour l'amikacine et sont disponibles à l'adresse https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Spectre d'activité de l'amikacine:

La prévalence de la résistance acquise peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces. Des données locales au sujet de la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, un expert peut être consulté lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent est remise en question, tout au moins pour certains types d'infections.

Espèces généralement sensibles
<i>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
<i>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser problème
<i>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</i>
<i>Acinetobacter Baumannii</i>
Micro-organismes à résistance inhérente
<i>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaérobies
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Autres micro-organismes

<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ Le taux de résistance des isolats provenant de groupes de patients particuliers, par exemple de patients atteints de mucoviscidose, est $\geq 10\%$.

⁰ Au moment de la publication de ces tableaux, aucune donnée à jour n'était disponible. Dans la littérature primaire, les ouvrages de référence standard et les recommandations thérapeutiques, la sensibilité est supposée.

Autres informations:

Les aminoglycosides peuvent être combinés à d'autres antibiotiques afin de lutter contre les coques Gram-positives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Concentrations plasmatiques :

En cas d'administration orale, l'amikacine n'est pratiquement pas absorbée. Elle ne peut être utilisée que dans le cadre d'une administration parentérale. Le pic sérique est atteint de 1 à 2 heures après la perfusion. La demi-vie sérique varie de 2,2 à 2,4 heures. Une demi-vie plus longue est prévisible chez les patients atteints d'insuffisance rénale ainsi que chez les prématurés et les nouveau-nés.

L'administration d'une dose de 7,5 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 38 $\mu\text{g/ml}$ à la fin de la perfusion. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique d'environ 77 $\mu\text{g/ml}$ à la fin de la perfusion, de 47 $\mu\text{g/ml}$ 1 heure après la fin de la perfusion et de 1 $\mu\text{g/ml}$ 12 heures après la fin de la perfusion.

Chez les personnes âgées ayant une clairance de la créatinine moyenne de 64 ml/min, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 55 $\mu\text{g/ml}$ à la fin de la perfusion, de 5,4 $\mu\text{g/ml}$ 12 heures après la fin de la perfusion et de 1,3 $\mu\text{g/ml}$ 24 heures après la fin de la perfusion.

Lors d'études portant sur des doses multiples, aucun effet d'accumulation n'a été démontré chez les personnes ayant une fonction rénale normale et recevant une dose quotidienne unique de 15 à 20 mg/kg.

Distribution:

Le volume de distribution apparent de l'amikacine est d'environ 24 l (28% du poids corporel). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 4 à 10%.

Après administration de la dose recommandée, une concentration thérapeutique d'amikacine est présente dans les os, le cœur, la vésicule biliaire, les tissus pulmonaires, l'urine, la bile, les sécrétions bronchiques, les expectorations, le liquide interstitiel, le liquide pleural et la synovie.

Le produit se diffuse suffisamment dans le liquide des méninges enflammées. Environ 10 à 20% de la concentration sérique traverse les méninges saines. Ce chiffre peut atteindre 50% si les méninges sont enflammées.

La substance s'accumule dans le cortex rénal et le liquide de l'oreille interne et ne s'élimine que lentement de ces compartiments profonds.

L'amikacine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait humain. Une concentration atteignant 20% de celle mesurée chez la mère a été retrouvée dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique.

Biotransformation:

L'amikacine n'est pas métabolisée par le corps humain.

Élimination:

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la clairance sérique moyenne de l'amikacine est de 100 ml/min tandis que la clairance rénale est de 94 ml/min. L'amikacine est éliminée essentiellement par filtration glomérulaire. La plus grande partie du volume (60%-82%) est excrétée sous une forme inchangée dans l'urine au cours des 6 premières heures. Seules de très petites quantités sont excrétées dans la bile. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, 91% de la dose d'amikacine (I.M.) sont excrétés dans l'urine sous une forme inchangée après 8 heures et 95% après 24 heures.

L'amikacine peut être éliminée à hauteur de 90% par hémodialyse en 4 heures.

Patients pédiatriques:

Des données issues d'essais portant sur des doses quotidiennes différentes montrent que chez les nourrissons normaux, la concentration de produit dans le liquide cérébro-spinal équivaut à 10 à 20% environ de la concentration sérique et peut atteindre 50% en cas de méningite.

Administration intraveineuse

Chez les nouveau-nés et plus particulièrement les prématurés, l'élimination rénale de l'amikacine est réduite.

Lors d'une étude unique chez des nouveau-nés (1 à 6 jours d'âge post-natal), regroupés selon leur poids de naissance (< 2.000, 2.000-3.000 et > 3.000 g), de l'amikacine a été administrée par voie intramusculaire et/ou intraveineuse, à raison de 7,5 mg/kg. Chez les nouveau-nés de plus de 3.000 g, la clairance était de 0,84 ml/min/kg et la demi-vie terminale de 7 heures environ. Dans ce groupe, le volume de distribution initial et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 0,3 ml/kg et 0,5 ml/kg. Dans les groupes de bébés ayant un poids de naissance plus faible, la clairance par kilo était inférieure et la demi-vie plus longue. Un dosage répété toutes les 12 heures dans tous les groupes précités n'a pas mis en évidence d'accumulation après 5 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration unique

Le blocage neuromusculaire et la paralysie musculaire ont été mis en évidence chez les animaux de laboratoire ayant reçu des doses élevées d'amikacine.

Toxicité en administration répétée

Lors d'études de toxicologie en administration répétée, les principaux effets ont été une néphrotoxicité et une ototoxicité.

Potentiel mutagène et carcinogène

Aucune étude n'a été menée en ce qui concerne le potentiel mutagène ou carcinogène de l'amikacine.

Lors d'études sur la toxicité de la reproduction, l'amikacine a entraîné une néphrotoxicité liée à la dose chez des rates gestantes et leurs fœtus. Des études sur la toxicité de la reproduction chez les jeunes de souris, rats et lapins ont révélé un taux de mortalité fœtale accru. Il existe un risque potentiel de détérioration de l'oreille interne et des reins chez le fœtus, comme cela a été observé pour la classe des aminoglycosides.

Toxicité locale

Aucune donnée n'est disponible

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Amikacine B. Braun 5 mg/ml et 10 mg/ml sont des formulations prêtes à l'emploi qui ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments mais administrées séparément, aux doses et selon la méthode d'administration recommandées.

Les aminoglycosides ne peuvent en aucun cas être mélangés à une solution de perfusion contenant des antibiotiques bêta-lactames (pénicillines ou céphalosporines, par exemple), car cela pourrait entraîner une inactivation physico-chimique de l'autre produit.

Des incompatibilités chimiques sont connues avec l'amphotéricine, les chlorothiazides, l'érythromycine, l'héparine, la nitrofurantoïne, la novobiocine, la phénytoïne, la sulfadiazine, le thiopentone, la chlortétracycline, la vitamine B et la vitamine C. L'amikacine ne peut pas être prémélangée avec ces produits.

L'inactivation qui se produit lorsque des aminoglycosides et des antibiotiques bêta-lactames sont mélangés peut également persister lorsque des échantillons sanguins sont prélevés afin de mesurer la concentration d'antibiotiques dans le sérum, ce qui peut entraîner une sous-estimation considérable et par conséquent, des erreurs de dosage et des risques de toxicité. Les prélèvements doivent être traités rapidement. Ils doivent en outre être placés dans de la glace ou de la bêta-lactamase doit y être ajoutée.

6.3 Durée de conservation

Non ouvert:

3 ans.

Après la première ouverture de l'emballage:

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation du produit restant et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Amikacine B. Braun 5 mg/ml:
Flacons en polyéthylène basse densité de 100 ml, disponibles en boîtes de
10 x 100 ml
20 x 100 ml

- Amikacine B. Braun 10 mg/ml:
Flacons en polyéthylène basse densité de 100 ml, disponibles en boîtes de
10 x 100 ml
20 x 100 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur, immédiatement après usage.

Pour usage intraveineux uniquement.

À usage unique exclusivement.

Toute solution non utilisée doit être jetée.

Avant d'être administrée, la solution doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et ne présente aucune décoloration.

Seules les solutions claires et incolores ne contenant aucune particule doivent être utilisées.

La solution doit être administrée à l'aide d'un équipement stérile et suivant une technique aseptique.

L'équipement doit être amorcé avec la solution afin d'éviter toute entrée d'air dans le système.

Pour de plus amples informations, reportez-vous à la rubrique 4.2.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne
Tél.: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

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

- Amikacine B. Braun 5 mg/ml: BE393364
- Amikacine B. Braun 10 mg/ml: BE393373

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

27/05/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024
Date d'approbation :01/2025