

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AMUKIN 500 mg / 2 ml solution injectable

AMUKIN 1 g / 4 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amikacine 500 mg/2 ml sous forme de sulphate d'amikacine.

Amikacine 1 g/4 ml sous forme de sulphate d'amikacine.

Excipient à effet notoire:

Amukin 500 mg/2 ml contient 13,2 mg de métabisulfite de sodium (E223) et 50.2 mg de citrate de sodium par flacon.

Amukin 1 g/2 ml contient 26,6 mg de métabisulfite de sodium (E223) et 100.4 mg de citrate de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'amikacine (AMUKIN) est indiquée comme traitement à court terme d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries Gram-négatif, comprenant les *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus* indole-positif et indole-négatif, *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* et *Acinetobacter* (*Mima-herellea*).

L'amikacine est indiquée pour le traitement d'infections graves chez des patients hospitalisés ; elle ne convient pour le traitement à domicile qu'en prolongement d'un traitement initié à l'hôpital ou en cas de mucoviscidose.

L'amikacine doit presque toujours être associée avec un autre antibiotique. Elle ne peut être utilisée en monothérapie que dans les infections urinaires compliquées. Pour les infections localisées à tout autre endroit, principalement les infections nosocomiales, l'amikacine sera utilisée par voie parentérale en association avec une pénicilline à large spectre, une céphalosporine, un glycopeptide ou une fluoroquinolone.

Des études cliniques ont démontré que l'amikacine (AMUKIN) était efficace dans la bactériémie et la septicémie (y compris les septicémies néonatales), dans les infections graves du tractus respiratoire, des os et des articulations, de la peau et des tissus mous (utilisations exceptionnelles telles que : staphylococcie cutanée maligne de la face, etc.), dans les infections intra-abdominales (y compris la péritonite), les infections compliquant les brûlures, les infections post-opératoires (y compris la chirurgie vasculaire). Dans les infections du système nerveux central, y compris la méningite, le

recours à l'injection intraventriculaire est nécessaire étant donné le passage relativement modéré même à travers des méninges enflammées.

Des études cliniques ont montré que l'amikacine (AMUKIN) était également efficace dans les infections urinaires sérieuses et récidivantes dues à ces micro-organismes.

Les aminosides, y compris l'amikacine, ne sont pas indiqués dans les épisodes initiaux non compliqués des infections du tractus urinaire, sauf si les antibiotiques présentant moins de toxicité potentielle ne sont pas actifs contre les micro-organismes en cause.

Des études bactériologiques doivent être réalisées pour identifier le micro-organisme responsable et sa sensibilité à l'amikacine (AMUKIN).

Lorsque l'amikacine (AMUKIN) est indiquée dans les infections urinaires non compliquées, un dosage réduit peut être prescrit (voir rubrique "Posologie").

L'amikacine (AMUKIN) peut être utilisée comme traitement initial dans les infections suspectes d'être causées par des micro-organismes Gram-négatif et le traitement peut être institué avant l'obtention des résultats des tests de sensibilité. Des études cliniques ont démontré que l'amikacine (AMUKIN) était efficace dans des infections causées par des micro-organismes Gram-négatif résistants aux autres aminosides, en particulier *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* et *Pseudomonas aeruginosa*.

La décision de poursuivre le traitement avec le médicament doit être basée sur les résultats des tests de sensibilité, la sévérité de l'infection, la réponse du patient et les considérations complémentaires importantes contenues dans le chapitre "Précautions".

Dans le traitement des infections reconnues ou suspectées d'être causées par un staphylocoque doré, telles que

- des infections sévères dont l'organisme causal peut être soit un *Staphylocoque doré*, soit un Gram-négatif,
- des infections dues à des souches sensibles de *Staphylocoques dorés* chez des patients allergiques aux autres antibiotiques,
- des infections mixtes *Staphylocoque doré*/Gram-négatif

l'amikacine sera utilisée en association à un antibiotique du groupe beta-lactame ou d'un glycopeptide (vancomycine ou teicoplanine).

L'amikacine (AMUKIN) peut être indiquée dans le traitement d'infections néonatales lorsque les tests de sensibilité indiquent que les antibiotiques des autres classes ne peuvent pas être utilisés.

Les aminosides (gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine) sont utiles en association avec d'autres antibiotiques dans les indications suivantes :

- avec une pénicilline anti-pseudomonas (pipéracilline-tazobactam) dans les infections graves provoquées par le *Pseudomonas aeruginosa*.
- avec une céphalosporine ou une pénicilline anti-pseudomonas, comme thérapeutique initiale empirique chez les malades fébriles, leucopéniques, immunodéprimés.
- avec une pénicilline antistaphylococcique du type oxacilline, dans les infections graves à *Staphylocoques dorés*.
- avec une céphalosporine, comme traitement empirique des pneumonies hospitalières.

Ces associations se justifient non seulement par un élargissement du spectre mais également par une synergie entre les aminosides et les bêta-lactames.

L'amikacine (AMUKIN) peut aussi être associée à un antibiotique efficace contre les germes anaérobies, comme thérapeutique initiale empirique dans les infections intra-abdominales ou pelviennes.

Les orientations officielles sur le bon usage des agents antibactériens doivent être prises en considération.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'injection de sulfate d'amikacine peut se faire par voie intramusculaire ou intraveineuse lente (2 à 3 minutes) ou mieux, en perfusion (voir recommandations particulières à l'administration IV).

La dose individuelle, la dose totale journalière, la dose totale cumulative d'amikacine (AMUKIN) sont identiques lors de l'administration intramusculaire et intraveineuse.

L'amikacine ne peut pas être mélangée au préalable avec d'autres médicaments, mais doit être administrée séparément et conformément à la dose et à la voie recommandées.

Le dosage correct devrait être calculé à partir du poids corporel du patient obtenu avant de débiter le traitement.

Pour les patients obèses, il est conseillé de calculer la dose en fonction du poids sec.

Formule de calcul du poids dont on doit tenir compte pour le calcul de la posologie chez l'obèse (P_1) :

$$P_1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = poids idéal

PA = poids actuel

L'état de la fonction rénale du patient avant traitement devrait être estimé par la mesure de la concentration sérique en créatinine ou le calcul du taux de clearance créatinique endogène. L'azote uréique du sang ne donne pas une aussi bonne estimation. L'évaluation de la fonction rénale devrait être répétée périodiquement au cours du traitement.

Si possible, les concentrations sériques en amikacine doivent être mesurées afin de s'assurer de leurs niveaux adéquats, mais pas excessifs. Il est souhaitable de mesurer les pics et les creux de concentration sérique par intermittence durant la thérapie. Les pics de concentration (30-90 minutes après l'injection) supérieurs à 35 mcg/mL et les concentrations minimales (juste avant la dose suivante) supérieures à 10 mcg/mL doivent être évités. Le dosage doit être adapté comme il se doit. Chez les patients à fonction rénale normale, l'administration peut se faire sous la forme d'une seule dose quotidienne : dans ces cas, les pics de concentration peuvent dépasser 35 mcg/ml.

1. Patient à fonction rénale normale

Adultes, adolescents et enfants de plus de 12 ans :

La posologie recommandée par voie intramusculaire ou intraveineuse chez l'adulte et l'adolescent ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min) est de 15 mg/kg/jour, pouvant être administrés sous la forme d'une seule dose quotidienne ou répartis en 2 doses égales (c'est-à-dire 7,5 mg/kg par tranche de 12 heures). La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 1,5 g. Dans les cas d'endocardite et de neutropénie fébrile, l'administration doit s'effectuer en deux prises quotidiennes, car les données en faveur d'une seule prise quotidienne sont insuffisantes.

Population pédiatrique

Nourrissons, jeunes enfants et enfants (4 semaines à 12 ans) :

La posologie recommandée par voie intramusculaire ou intraveineuse (perfusion intraveineuse lente) chez l'enfant ayant une fonction rénale normale est de 15 à 20 mg/kg/jour, pouvant être administrés en une seule dose quotidienne de 15 à 20 mg/kg ou répartis à raison de 7,5 mg/kg par tranche de 12 heures. Dans les cas d'endocardite et de neutropénie fébrile, l'administration doit s'effectuer en deux prises quotidiennes, car les données en faveur d'une seule prise quotidienne sont insuffisantes.

Nouveau-nés :

Dose d'attaque initiale de 10 mg/kg, suivie de doses à 7,5 mg/kg par tranche de 12 heures (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Prématurés :

La posologie recommandée chez les prématurés est de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Durée habituelle du traitement : 7 à 10 jours. La dose quotidienne totale par toutes les voies d'administration ne doit pas dépasser 15-20 mg/kg. Pour les infections difficiles et compliquées nécessitant un traitement de plus de 10 jours, l'utilisation d'injections de sulfate d'amikacine doit être réévaluée et, si elle se poursuit, les fonctions rénales, auditives et vestibulaires doivent être surveillées, de même que les niveaux sériques d'amikacine.

Si aucune réponse clinique précise ne se produit dans les 3 à 5 jours, il convient d'arrêter la thérapie et de reconstruire le schéma de sensibilité aux antibiotiques de l'organisme étranger. L'absence de réponse de l'infection peut être due à la résistance de l'organisme ou à la présence de foyers d'infection nécessitant un drainage chirurgical.

En cas d'infection non compliquée du tractus urinaire, une dose de 250 mg deux fois par jour ou de 500 mg en une seule administration peut être utilisée.

2. Patient à fonction rénale altérée

Remarque : chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale (clearance de la créatinine < 50 ml/min), l'administration de l'AMUKIN en une seule dose quotidienne n'est pas conseillée. En effet, ces patients seraient alors exposés à de fortes concentrations durant une période prolongée. Voir ci-dessous pour les adaptations de dosage chez les patients à fonction rénale altérée.

Pour les patients présentant une déficience de la fonction rénale qui reçoivent habituellement une dose deux à trois fois par jour, il convient de contrôler les concentrations sériques en amikacine en appliquant des procédures de test appropriées. Le dosage doit être ajusté soit en prolongeant les intervalles entre les doses normales, soit en réduisant les doses en maintenant les intervalles entre les administrations.

Les deux méthodes sont basées sur la clairance de la créatinine ou les valeurs de créatinine sérique du patient, étant donné que ces valeurs sont liées à la demi-vie des aminoglycosides chez les patients à fonction rénale altérée. Ces plans de dosage doivent être utilisés conjointement avec des observations cliniques et en laboratoire du patient et doivent être modifiés si nécessaire, en cela compris une modification lorsqu'une dialyse est effectuée.

Posologie normale à intervalles prolongés:

Si le taux de clairance de la créatinine n'est pas disponible et que l'état du patient est stable, un intervalle de dosage en heures pour la dose unique normale (à savoir la dose qui serait administrée aux patients à fonction rénale normale selon un schéma de deux doses quotidiennes, 7,5 mg/kg) peut être calculé en multipliant le taux de créatinine sérique du patient par 9 ; par exemple, pour une concentration de créatinine sérique de 2 mg/100 mL, la dose unique recommandée (7,5 mg/kg) doit être administrée toutes les 18 heures.

Posologie réduite à intervalles de temps maintenus au niveau habituel:

Lorsque la fonction rénale est altérée et qu'il est souhaitable d'administrer l'injection de sulfate d'amikacine à intervalle fixe, la dose doit être réduite. Chez ces patients, les concentrations sériques en amikacine doivent être mesurées pour garantir une administration précise et éviter les concentrations sériques excessives. Si aucune détermination sérique par test n'est disponible et si l'état du patient est stable, les valeurs de clairance sérique et de créatinine sérique sont les indicateurs les plus aisément disponibles du degré d'altération de la fonction rénale pouvant être utilisés pour le dosage.

Débutez la thérapie en administrant une dose normale de 7,5 mg/kg comme dose initiale. Cette dose est identique à la dose normalement recommandée qui serait calculée pour un patient ayant une fonction rénale normale, selon la description ci-dessus.

Afin de déterminer la taille des doses d'entretien administrées toutes les 12 heures, la dose initiale doit être réduite proportionnellement à la réduction du taux de clairance de la créatinine chez le patient :

dose d'entretien toutes les 12 heures = $\frac{\text{CrCl observé en mL/min} \times \text{la dose initiale calculée mg.}}{\text{CrCl normal en mL/min}}$
(CrCl = taux de clairance de la créatinine)

Une autre règle approximative pour déterminer le dosage réduit à intervalles de douze heures (pour les patients dont les valeurs stables de créatinine sérique sont connues) consiste à diviser la dose normale recommandée par le taux de créatinine sérique du patient.

Les plans de dosage ci-dessus ne sont pas des recommandations strictes, mais sont donnés à titre indicatif lorsqu'il est impossible de mesurer les taux sériques d'amikacine.

Patients en hémodialyse

L'hémodialyse permet d'épurer facilement le sang en amikacine, plus de 90 % de la dose en 4 heures. Chez le patient anurique, une dose initiale normale est administrée (7,5 mg/kg). Les doses suivantes, administrées après l'hémodialyse, seront de l'ordre de 2,5 à 3,75 mg/kg. Le monitoring des taux sériques est indispensable.

Dialyse péritonéale

Elle est de loin moins efficace, 30 % d'une dose donnée pouvant seulement être extraits en 12 heures.

3. Posologie par prise unique

Dans les situations cliniques à volume de distribution augmenté, la première dose, appelée dose de charge, sera comprise entre 20 et 30 mg/kg et ensuite adaptée en fonction de la C_{max}.

En ce qui concerne les patients qui reçoivent simultanément une bêta-lactame, lorsque l'aminoside est donné en une seule injection journalière dans des infections graves, il y a lieu de contrôler que les taux

sériques de la bêta-lactame soient, pendant toute la durée de l'administration, toujours maintenus au-dessus des MIC des germes considérés comme responsables de l'infection.

Les informations sur l'utilisation d'une thérapie à prise unique quotidienne chez les patients présentant des problèmes au niveau d'autres système/organes sont limitées.

4. Patients obèses

L'amikacine (AMUKIN) se distribue mal dans le tissu adipeux. Le poids sur lequel on se base pour administrer la dose en mg/kg est l'estimation du poids corporel idéal du patient additionné de 40% de l'excédant. La dose maximale de 1,5 g/jour ne devra pas être dépassée.

5. Patients ascitiques

Des concentrations sériques adéquates ne pourront être obtenues qu'en administrant des doses plus élevées, compte tenu de la distribution relativement plus importante au niveau du compartiment extracellulaire aqueux.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

La solution pour usage intraveineux est préparée en ajoutant le contenu d'une ampoule à 100 ou à 200 ml d'un diluant stérile telle une solution physiologique normale, une solution à 5 % de glucose dans l'eau ou toute autre solution compatible.

La solution est administrée chez l'adulte sur une période de 30 à 60 minutes.

Chez l'enfant, la quantité de diluant utilisée dépendra de la quantité d'amikacine tolérée par le patient.

La solution doit normalement être perfusée sur une période de 30 à 60 minutes. Les nourrissons doivent recevoir la perfusion en 1 à 2 heures.

Voie intrathécale

L'injection de 8 à 16 mg par voie intrathécale ou de préférence par voie intraventriculaire permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien pendant 12 à 18 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; la solution injectable contenant du métabisulfite de sodium, il est contre-indiqué pour les patients allergiques aux sulfites.

- En cas d'antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques graves aux aminosides, l'utilisation de tout aminoside peut être contre-indiquée en raison des sensibilités croisées connues des patients pour des médicaments de cette classe.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Il convient de prendre des précautions chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale pré-existante ou de troubles auditifs ou vestibulaires pré-existants. Les patients traités à l'aide d'aminoglycosides par voie parentérale doivent être soumis à une observation clinique stricte en raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité potentielles associées à leur usage.

- La sécurité d'un traitement de plus de 14 jours n'a pas été établie.

Neuro/Ototoxicité

- La neurotoxicité se manifeste par des troubles vestibulaires ou par un déficit auditif permanent. Un plus grand risque d'ototoxicité existe chez les patients présentant une insuffisance rénale préalable ou chez les patients qui, bien que présentant une fonction rénale normale, sont traités au moyen de doses trop élevées et/ou pendant des périodes prolongées au-delà de 5-7 jours par rapport aux recommandations et également chez les patients déshydratés. La surdité aux hautes fréquences intervient généralement en premier lieu, et n'est détectable que par des tests audiométriques. Le vertige peut éventuellement se manifester, indiquant que le vestibule est atteint. Les autres manifestations de la neurotoxicité comprennent éventuellement l'engourdissement, les démangeaisons, les spasmes musculaires et les convulsions. Le risque de perte d'audition lié aux aminosides augmente avec l'importance des pics sériques et des taux intermédiaires (vallées). Des audiogrammes doivent être pratiqués chez les patients à haut risque, avant d'instaurer un traitement à l'amikacine. Sur base de ces résultats, le médecin spécialiste évaluera la nécessité d'instaurer ou non le traitement par l'amikacine.

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

Surveillance des malades porteurs d'anomalies vestibulaires et cochléaires.

Au cours de la thérapie, il se peut que les patients qui développent des dommages cochléaires ou vestibulaires ne présentent aucun symptôme à même de les prévenir qu'ils développent une toxicité du huitième nerf, et il se peut qu'apparaisse une surdité bilatérale irréversible, totale ou partielle, ou un vertige handicapant, suite à l'arrêt de la prise du médicament. En général, l'ototoxicité induite par l'aminoglycoside est irréversible.

Toxicité neuromusculaire

Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés après l'injection parentérale, l'instillation locale (irrigation en orthopédie ou en chirurgie abdominale, traitement local de l'emphysème) et après l'utilisation orale d'aminosides. Ce phénomène doit être envisagé quelle que soit la voie d'administration, en particulier chez les patients recevant des anesthésiques, des agents exerçant un blocage neuromusculaire (voir rubrique 4.5) chez les patients recevant des transfusions massives de sang citraté. Les aminosides doivent être aussi employés avec prudence chez les patients présentant des troubles musculaires comme la myasthénie gravis ou la maladie de Parkinson, car ces médicaments peuvent aggraver la faiblesse des muscles en raison de leur effet potentiel semblable à celui du curare sur la jonction neuromusculaire. En cas de blocage neuromusculaire, les sels de calcium peuvent inverser le phénomène, mais une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire.

L'âge avancé ou la déshydratation constituent des facteurs de risque complémentaires. Un blocage neuromusculaire et une paralysie musculaire ont été rapportés chez des animaux de laboratoire ayant reçu de fortes doses d'amikacine.

Toxicité rénale

- Les aminosides sont potentiellement néphrotoxiques. La toxicité rénale est indépendante du pic plasmatique obtenu (C_{max}). Le risque de néphrotoxicité est plus élevé chez les patients présentant des dysfonctionnements rénaux, et chez ceux qui reçoivent des doses élevées ou chez qui la thérapie est de longue durée.
- Les malades devront être bien hydratés pendant le traitement et la fonction rénale mesurée par les méthodes usuelles avant et pendant le traitement. La posologie devra être réduite (voir rubrique 4.2) lors de l'apparition de signes de dysfonctionnement rénal tels que : cylindrurie, présence de leucocytes ou de globules rouges, albuminurie, diminution de la clairance de la créatinine, hypodensité, hyperazotémie, élévation de la créatininémie et oligurie. Si l'azotémie s'accroît, ou si le volume urinaire décroît progressivement, le traitement devra être arrêté. Les patients âgés sont susceptibles d'avoir une diminution de la fonction rénale indétectable par des tests de routine tels que la mesure de l'azote uréique ou de la créatinine sérique. La détermination de la clairance de la créatinine est plus fiable. La surveillance de la fonction rénale pendant le traitement par aminoside est particulièrement importante chez les sujets âgés.

Surveiller de près le fonctionnement des reins et l'atteinte du huitième nerf crânien, surtout chez les patients présentant ou risquant de présenter des troubles rénaux au début de la thérapie, et chez ceux chez lesquels le fonctionnement des reins est normal au début, mais qui développent des signes de dysfonctionnement rénal au cours de la thérapie. Si possible, surveiller les concentrations d'amikacine dans le sérum, pour s'assurer que les taux sont corrects, et éviter des taux potentiellement toxiques. Examiner l'urine afin de détecter une éventuelle diminution de la gravité spécifique, une augmentation de l'excrétion de protéines et la présence de cellules. Mesurer à intervalles l'azote dans l'urée sanguine, la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine. Si possible, obtenir des audiogrammes sériels chez les patients à très haut risque suffisamment âgés pour que les tests puissent être effectués. En cas de manifestation d'ototoxicité (étourdissement, vertige, acouphène, vrombissement dans les oreilles et perte auditive) ou de néphrotoxicité, arrêter l'administration du médicament ou adapter le dosage.

Il convient d'éviter l'administration systémique, orale ou topique simultanée et/ou séquentielle d'autres produits neurotoxiques ou néphrotoxiques. D'autres facteurs susceptibles d'accroître le risque de toxicité sont l'âge avancé et la déshydratation.

L'inactivation de l'aminoglycoside n'est importante sur le plan clinique que chez les patients souffrant d'une altération sévère de la fonction rénale. Il est possible que l'inactivation se poursuive dans les échantillons de liquides corporels prélevés pour des tests, entraînant des valeurs d'aminoglycosides imprécises. Ces échantillons doivent être manipulés de manière adéquate (testés rapidement, congelés ou traités avec un bêta-lactamase).

- En cas d'insuffisance rénale pré-existante ou apparaissant en cours de traitement, réduire la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).

Réactions allergiques

- Les solutions injectables d'AMUKIN contiennent du métabisulfite de sodium qui, chez des patients hypersensibles, peuvent provoquer des réactions de type allergique, y compris des réactions anaphylactiques et des bronchospasmes pouvant mettre la vie en danger. La prévalence d'hypersensibilité aux sulfites est probablement faible dans la population générale. L'hypersensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les patients asthmatiques.

Excipient à effet notable

- Amukin 500mg/2mL contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Amukin 1g/4mL contient 29,94 mg de sodium par flacon ce qui équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Autres

- En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésiste devra être averti du traitement par l'amikacine (AMUKIN).
- Le contrôle des taux sériques de l'antibiotique permet d'évaluer et de prévenir le risque de toxicité rénale et auditive.
- Utilisés localement lors de certaines interventions chirurgicales, les aminosides sont résorbés presque totalement sauf lors d'une administration intra-vésicale. On signale des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès liés à un blocage neuromusculaire suite à une irrigation de champ opératoire au moyen d'une préparation contenant un aminoside.
- Comme avec les autres antibiotiques, l'utilisation d'amikacine peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles. Le cas échéant, il convient d'entreprendre une thérapie appropriée.
- Les aminoglycosides doivent être employés avec précaution chez les prématurés et les nouveaux-nés en raison de l'immaturation rénale de ces patients et de l'allongement de la demi-vie sérique de ces médicaments qui en résulte.
- On a rapporté des cas d'infarctus maculaire entraînant parfois une perte définitive de la vision après une administration intra-vitréenne (dans l'œil) d'amikacine.

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

L'utilisation simultanée ou successive d'autres agents neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques doit être évitée, qu'elle soit systémique ou topique, en raison de la possibilité d'effets additifs. Parmi ces agents, il faut citer la bacitracine, le cisplatine, l'amphotéricine B, la ciclosporine, le tacrolimus, la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine, la dibécacine, la nétilmicine, la néomycine, la streptomycine, la céphaloridine, la paromomycine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine et la vancomycine. On a signalé une augmentation de la néphrotoxicité suite à l'administration parentérale concomitante d'antibiotiques à l'aminoglycoside et de céphalosporines. L'utilisation concomitante de céphalosporine peut augmenter fallacieusement les mesures du taux de sérum de créatinine.

Eviter d'associer l'amikacine aux diurétiques (acide éthacrynique ou furosemide) très actifs sur l'anse de Henlé et en général à tout produit ototoxique et néphrotoxique car les diurétiques peuvent être intrinsèquement ototoxiques. En outre, l'administration par voie intraveineuse des diurétiques est

susceptible d'accroître la toxicité de l'aminoglycoside, en élevant les taux d'antibiotique dans le sérum et le tissu.

Le mélange *in vitro* d'aminoglycosides avec des antibiotiques bêta-lactames (pénicilline ou céphalosporine) peut entraîner une importante inactivation mutuelle. Une réduction de l'activité sérique peut également se produire lorsqu'un aminoglycoside ou un médicament de type pénicilline est administré *in vivo* par des voies distinctes.

Les bisphosphonates augmentent les risques d'hypocalcémie en cas d'administration d'aminoglycosides avec des bisphosphonates.

Les composés de platine augmentent les risques de néphrotoxicité et éventuellement d'otoxicité en cas d'administration d'aminoglycosides avec des composés de platine.

Il faut également tenir compte de l'action curarisante des aminosides: le risque de paralysie respiratoire est présent notamment chez les patients recevant des anesthésiques, des agents exerçant un blocage neuromusculaire (tels la succinylcholine, le decaméthonium, l'atracurium, le rocuronium, le vécuronium) qui peuvent entraîner une augmentation significative du temps de récupération chez les patients anesthésiés, ou chez les patients recevant des transfusions massives de sang citraté.

La thiamine (vitamine B1) administrée simultanément peut être détruite par le bisulfite de sodium réactif contenu dans la formulation de sulfate d'amikacine.

L'indométhacine peut accroître la concentration plasmatique en amikacine chez le nouveau-né.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'amikacine ne doit être administrée à une femme enceinte ou à un nouveau-né qu'en cas d'absolue nécessité et sous surveillance médicale (voir la rubrique 4.4).

Les données disponibles relatives à l'emploi d'aminoglycosides pendant la grossesse sont limitées. Les aminoglycosides peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les aminoglycosides traversent la barrière placentaire. On a signalé des cas de surdité congénitale bilatérale irréversible et totale chez des enfants dont la mère a reçu de la streptomycine pendant la grossesse. Même si aucun effet indésirable sur le fœtus ou le nouveau-né n'a été signalé chez des femmes traitées par d'autres aminoglycosides, le risque d'effets nocifs existe. Aucun effet sur la fertilité ni aucune toxicité fœtale n'ont été signalés lors des études de la toxicité sur la reproduction menées chez la souris et le rat. Si l'amikacine est employée pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il convient de l'informer des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si l'amikacine se retrouve dans le lait maternel. La décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou le traitement.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ni aucune toxicité fœtale n'ont été signalés lors des études de la toxicité sur la reproduction menées chez la souris et le rat.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines pourrait être réduite par l'apparition de certains effets indésirables (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Tous les aminoglycosides sont susceptibles d'entraîner une ototoxicité, une toxicité rénale et un blocage neuromusculaire. Ces toxicités se produisent plus fréquemment chez les patients à fonction rénale altérée, chez les patients traités avec d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques et chez les patients traités pendant de plus longues périodes et/ou avec des doses supérieures aux recommandations (voir rubrique 4.4).

Les effets sont présentés par classe d'organe systémique, par terme préféré MedDRA et par fréquence, à l'aide des catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
<i>Infections et infestations</i>	Peu fréquent	Surinfection ou colonisation avec des bactéries résistantes ou levure ^a
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Rare	Anémie, éosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Indéterminée	Réponse anaphylactique (réaction anaphylactique, choc anaphylactique et réaction anaphylactoïde), hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rare	Hypomagnésémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Indéterminée	Paralysie ^a
	Rare	Tremblements ^a , paresthésie ^a , maux de tête, troubles de l'équilibre ^a
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Cécité ^b , infarctissement de la rétine ^b
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Rare	Acouphène ^a , hypoacousie ^a
	Indéterminée	Surdité ^a , surdité neurosensorielle ^a
<i>Affections vasculaires</i>	Rare	Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Indéterminée	Apnée, bronchospasme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Peu fréquent	Nausée, 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, convulsions ^a

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, cellules dans les urines ^a
	Rare	Oligurie ^a , augmentation de la créatinine sanguine ^a , albuminurie ^a , azotémie ^a , globules rouges dans les urines ^a , globules blancs dans les urines ^a
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Rare	Pyrexie

^a Voir rubrique 4.4.

^b L'amikacine n'est pas formulée pour usage intra-vitréen. On a rapporté des cas de cécité et d'infarctus de la rétine après une administration intra-vitréenne (dans l'œil) d'amikacine.

Les altérations de la fonction rénale sont habituellement réversibles lorsqu'on cesse d'administrer le médicament.

Les effets toxiques sur le huitième nerf crânien peuvent occasionner une perte de l'audition, une perte d'équilibre ou les deux simultanément. L'amikacine affecte surtout la fonction auditive. Les dommages cochléaires comprennent la surdité aux hautes fréquences, et interviennent généralement avant qu'il soit possible de détecter une perte clinique d'audition via des 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 le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmips.be
 Division Vigilance :
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@fagg-afmips.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
 ou Division de la pharmacie et des médicaments
 de la Direction de la santé Site internet :
www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le surdosage entraîne un risque général de réactions néphrotoxiques, ototoxiques et neurotoxiques (blocage neuromusculaire). Le blocage neuromusculaire avec arrêt respiratoire doit faire l'objet d'un traitement approprié, y compris l'application de calcium ionisé (par exemple, gluconate ou lactobionate dans une solution à 10-20 %) (voir rubrique 4.4). En cas de surdosage ou de réaction toxique, une dialyse péritonéale ou une hémodyalyse peut aider à l'élimination de l'amikacine accumulée dans le sang. Les taux d'amikacine peuvent également être réduits lors d'une hémofiltration artérioveineuse continue. Chez le nouveau-né, une exsanguinotransfusion peut être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : le sulfate d'amikacine (AMUKIN) est un antibiotique semi-synthétique de la famille des aminosides, code ATC : J01GB06

Spectre

L'amikacine n'a aucune activité contre les anaérobies.

L'amikacine (AMUKIN) est essentiellement active sur les germes Gram-négatif facultatifs. Elle est active, *in vitro*, contre les *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Escherichia coli*, la plupart des espèces *Proteus* indole + et indole -, les *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* (aussi dénommées *Mima-herellea*) et *Citrobacter freundii*.

Dans le cas de souches de ces micro-organismes Gram-négatif résistantes aux autres aminosides, y compris la gentamicine, la sisomycine, la dibécacine, la tobramycine et la nétilmicine, beaucoup sont sensibles à l'amikacine (AMUKIN) *in vitro*.

Des études *in vitro* ont montré que l'amikacine associée à une bêta-lactame produit un effet de synergie vis-à-vis de plusieurs organismes Gram-négatif cliniquement importants. On note une suppression prolongée de la croissance bactérienne de beaucoup d'organismes Gram-négatif exposés *in vitro* à l'amikacine.

Germes Gram-négatif

	<u>CMI 90 (mcg/ml)</u> Concentrations minimales inhibitrices pour 90% des souches
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,6 - 12,5
<i>Escherichia coli</i>	1,6 - 3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	3,1
<i>Morganella morganii</i>	3,1
<i>Providencia rettgeri</i>	1,6
<i>Proteus vulgaris</i>	1,6
<i>Providencia sp</i>	0,8 - 3,1
<i>Klebsiella sp</i>	1,6 - 3,1
<i>Enterobacter sp</i>	1,6 - 6,3
<i>Serratia sp</i>	0,8 - 3,1
<i>Acinetobacter (Mima-herellea) sp</i>	4
<i>Citrobacter freundii</i>	4 - 6,2

L'amikacine (AMUKIN) est également active *in vitro* sur certains germes Gram-positif, en particulier les Staphylocoques producteurs et non-producteurs de pénicillinase.

Toutefois, l'amikacine exerce une activité plus faible vis-à-vis des autres micro-organismes Gram-positif : Enterococci et *Streptococcus pneumoniae*. L'amikacine (AMUKIN) s'avère 2 à 4 fois plus active que la kanamycine A sur le *Mycobacterium tuberculosis*.

L'amikacine résiste à la dégradation induite par la plupart des enzymes inactivant les aminosides telles la gentamicine, la sisomycine, la dibékacine, la tobramycine et la nétilmicine.

Résistance

L'usage des aminosides est parfois limité à l'apparition d'une résistance bactérienne. Il existe des variations géographiques quant au nombre d'organismes résistants.

Trois mécanismes de résistance bactérienne ont été identifiés. D'abord une altération du système de transport inhibe la pénétration du médicament vers l'intérieur de la cellule, résultant en une réduction de l'accumulation intracellulaire de l'aminoside. En second lieu, une altération de la cible ribosomiale aboutit à rendre le médicament inapte à se lier au ribosome. Le troisième mécanisme consiste en l'élaboration d'enzymes qui inactivent les aminosides.

Ce mécanisme constitue la cause principale de résistance à la gentamicine, sisomycine, dibékacine, tobramycine et nétilmicine. En raison du transfert plasmidique de ce type de résistance, la capacité de la bactérie à produire ces enzymes peut être transmise par conjugaison bactérienne.

L'amikacine résiste à la dégradation par la plupart des enzymes connus pour inactiver l'aminoglycoside : la gentamicine, la tobramycine et la kanamycine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques chez les sujets adultes normaux mettent en évidence une demi-vie sérique moyenne légèrement supérieure à deux heures, avec un volume apparent de distribution de 24 litres, soit 28 % du poids corporel.

Au moyen de la technique de l'ultrafiltration, on a déterminé que 0 à 11 % de l'amikacine sont liés aux protéines. La clearance sérique moyenne est de 100ml/minute et la clearance rénale est de 94 ml/minute chez les sujets à fonction rénale normale. L'amikacine est excrétée par filtration glomérulaire.

Les patients présentant une insuffisance rénale ou une filtration glomérulaire réduite éliminent le médicament plus lentement (la demi-vie sérique est effectivement prolongée).

C'est pourquoi la fonction rénale doit être surveillée avec un soin extrême et le dosage adapté dans ces circonstances (voir le plan de dosage préconisé dans la rubrique "Posologie et mode d'emploi").

Pénétration tissulaire

Après administration de la dose recommandée, des taux thérapeutiques d'amikacine (AMUKIN) sont retrouvés au niveau de l'os, du coeur, de la vésicule biliaire et du tissu pulmonaire de même que dans l'urine, la bile, les sécrétions bronchiques, les expectorations et les liquides interstitiel, pleural et synovial.

L'amikacine a été retrouvée en quantités très modestes dans le liquide céphalorachidien, soit moins de 5 % des concentrations sériques. On conseille l'administration intrathécale (voir posologie).

Les résultats provenant d'essais où plusieurs doses étaient administrées quotidiennement montrent que le taux dans le liquide céphalo-rachidien chez un nouveau-né normal est d'environ 10 à 20 % de la concentration sérique et peut atteindre 50 % en cas de méningite.

La concentration obtenue dans les sécrétions bronchiques et le sputum représente de 25 à 40 % des taux sériques après administration IM. Dans le liquide pleural, 10 à 20 % des taux sériques sont obtenus après administration parentérale.

Le péritoine ne représente pas une barrière s'opposant à la diffusion.

L'amikacine (AMUKIN) se distribue rapidement dans les liquides d'ascite après une administration systémique. Dans la cavité péritonéale, 10 à 20 % des taux sériques sont obtenus après administration parentérale.

Le rein constitue le site majeur d'accumulation des aminosides.

L'amikacine (AMUKIN) pénètre de façon variable dans le système biliaire (5 à 93 % des taux sériques, selon les auteurs).

L'amikacine (AMUKIN) pénètre de façon satisfaisante dans le liquide synovial et le tissu osseux.

L'hémodialyse permet l'extraction de 90 % d'amikacine en 4 heures.

Pharmacologie clinique

Administration par voie intramusculaire

L'amikacine (AMUKIN) est rapidement résorbé après administration IM.

Chez le sujet adulte normal volontaire, des pics sériques moyens d'environ 12, 16 et 21 mcg/ml sont obtenus une heure après l'administration intramusculaire respectivement de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) et 500 mg (7,5mg/kg) en dose unique. 10 heures après, ces taux sériques avoisinent respectivement les valeurs suivantes : 0,3 mcg/ml, 1,2 mcg/ml et 2,1 mcg/ml. Des études de tolérance chez des volontaires normaux ont révélé que l'amikacine (AMUKIN) était bien tolérée localement après administration répétée en IM.

On n'a pas mis en évidence d'accumulation d'amikacine (AMUKIN) après administration répétée pendant 10 jours aux doses recommandées. La durée de la demi-vie sérique est en moyenne de 2 heures.

Lorsque la fonction rénale est normale, environ 92 % d'une dose administrée par voie intramusculaire sont excrétés inchangés dans l'urine par filtration glomérulaire au cours des huit premières heures, et 98,2 % dans les 24 heures.

Les concentrations urinaires moyennes de 6 heures sont respectivement de 563, 697 et 832 mcg/ml après une dose de 250 mg, 375 et 500 mg.

Le volume apparent de distribution correspond à 25 % du poids corporel total, soit aux liquides extracellulaires. Des administrations répétées toutes les douze heures chez de jeunes malades n'ont pas révélé d'accumulation après cinq jours.

Chez les nouveau-nés, et en particulier chez les prématurés, l'élimination rénale de l'amikacine est réduite.

Une même étude a été menée sur des nouveau-nés (âgés de 1 à 6 jours) répartis en fonction du poids à la naissance (< 2000 g, 2000 à 3000 g et > 3000 g). L'amikacine était administrée par voie intramusculaire et/ou intraveineuse à raison de 7,5 mg/kg. Chez les nouveau-nés de plus de 3000 g, la clairance était de 0,84 ml/min/kg et la demi-vie terminale d'environ 7 heures. Dans ce groupe, le volume de distribution initial et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient de 0,3 ml/kg et 0,5 ml/kg, respectivement. Dans les groupes de plus faible poids à la naissance, la clairance par kilogramme était plus faible et la demi-vie plus longue. L'administration à doses répétées toutes les 12 heures dans l'ensemble des groupes ci-dessus n'a pas montré d'accumulation au bout de 5 jours.

Voie intraveineuse

Une dose unique de 500 mg (7,5 mg/kg) administrée chez des adultes normaux en perfusion veineuse étalée sur 30 minutes produit un pic sérique moyen de 38 mcg/ml à la fin de l'injection, et des taux sériques de 24 mcg/ml, 18 mcg/ml et 0,75 mcg/ml respectivement après 30 minutes, une heure, et 10

heures après l'injection. 84 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines dans les 9 heures et environ 94 % dans les 24 heures après l'administration.

Des injections répétées de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures chez les adultes à fonction rénale normale sont bien tolérées et n'entraînent pas d'accumulation du médicament.

Une dose unique de 15 mg/kg, administrée en 30 minutes par voie intraveineuse à des volontaires adultes dont la fonction rénale est normale, produit un pic sérique moyen de 77 mcg/ml et des taux de 47 et 1 mcg/ml respectivement 1 et 12 heures après la perfusion.

Chez des patients plus âgés (clearance moyenne de la créatinine de 64 ml/min), après 30 minutes de perfusion de 15 mg/kg, on observe un pic sérique moyen de 55 mcg/ml et des concentrations sériques de 5,4 et 1,3 mcg/ml respectivement 12 et 24 heures après la perfusion. Les études d'administration répétée n'ont pas révélé de phénomène d'accumulation chez des patients ayant une fonction rénale normale et recevant des doses quotidiennes de 15 à 20 mg/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non-fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

AMUKIN 500 mg / 2 ml – 1 g / 4 ml solution injectable :
citrate de sodium – métabisulfite de sodium (E223)– acide sulfurique (E513)– eau pour préparation injectable.

6.2 Incompatibilités

La solution stérile de sulfate d'amikacine (AMUKIN) ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments, mais doit être administrée séparément selon la dose et la voie d'administration recommandées.

Une inactivation importante mutuelle peut résulter du mélange d'aminosides et de bêta-lactames. Cette inactivation peut se poursuivre lors des prélèvements destinés à évaluer les taux d'antibiotiques et peut résulter en des sous-évaluations importantes entraînant des erreurs de dosage et des risques de toxicité. Les échantillons doivent être rapidement traités et mis en glacière.

6.3 Durée de conservation

Les solutions prêtes à l'emploi sont stables pendant 3 ans à la température ne dépassant pas 25°C. La solution normalement incolore peut foncer jusqu'au jaune paille, sans que cette modification de la couleur indique une perte d'activité.

Stabilité dans les solutions de perfusion

L'amikacine est stable pendant 24 heures à température ambiante (15-25°C), aux concentrations de 0,25 à 5,0 mg/ml dans les solutions suivantes :

- solution à 5 % de glucose
- solution à 5 % de glucose et 0,2 % de chlorure de sodium

- solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium
- solution à 0,9 % de chlorure de sodium
- solution de Lactate-Ringer
- solution Normosol RM à 5 % glucose
- solution Normosol RM à 5 % glucose

Une inspection visuelle de la solution parentérale avant administration est recommandée afin de détecter la présence éventuelle de particules.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 1 flacon, 2 flacons, 10 flacons et de 25 flacons de solution injectable à 500 mg / 2 ml ou 1 g / 4 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière.

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

Laboratoires DELBERT
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

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

Belgique :

AMUKIN 500 mg / 2 ml solution injectable : BE107116

AMUKIN 1 g / 4 ml solution injectable : BE173652

Luxembourg :

AMUKIN 500 mg / 2 ml solution injectable : 2010080834

- 0005590 (1*2 flacons)

AMUKIN 1 g / 4 ml solution injectable : 2010080835

- 0224731 (1*2 flacons)

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

Dates de première autorisation : 1 janvier 1977 - 21 mars 1996

Date de dernier renouvellement: 19 mars 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation : 11/2024