

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DURACOLL, 32,5 mg implant (5 cm x 5 cm x 0,5 cm)

DURACOLL, 130 mg implant (10 cm x 10 cm x 0,5 cm)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Duracoll 32,5 mg implant (5 cm x 5 cm x 0,5 cm) :

Sulfate de gentamicine (équivalent à 32,5 mg/implant de gentamicine).

Duracoll 130 mg implant (10 cm x 10 cm x 0,5 cm) :

Sulfate de gentamicine (équivalent à 130 mg/implant de gentamicine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Duracoll est indiqué pour le traitement adjuvant des infections des os et des tissus mous provoquées par des germes sensibles à la gentamicine.

Duracoll peut également être utilisé pour la prévention des infections locales des os et des tissus mous (par exemple dans les cas de greffes osseuses ou de prothèses articulaires artificielles sans ciment).

Duracoll ne peut être utilisé seul lors d'infection avérée ou suspectée; dans ce cas, des antibiotiques appropriés, choisis sur la base d'études microbiologiques, doivent être administrés par voie systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Après débridement chirurgical du foyer infectieux, on introduit Duracoll dans la cavité formée par la plaie.

Duracoll est malléable et peut être facilement découpé à la taille désirée avec des ciseaux chirurgicaux ordinaires.

Il est préférable de le manipuler avec des gants ou des instruments secs pour éviter qu'il ne devienne collant une fois humide.

Au cours des études cliniques, et en fonction de la situation, l'implant a été appliqué de diverses façons (entier, découpé à la dimension voulue ou en morceaux), par exemple : appliqué à plat (en bordure), enroulé ou plié (et tassé sans appuyer) dans la cavité d'une plaie; enveloppant la plaie; découpé en petits morceaux et mélangé avec de l'os spongieux macéré pour implantation dans une cavité osseuse.

Duracoll est mis en place lors de l'intervention chirurgicale et n'est pas enlevé par la suite.

Le nombre d'implants dépend essentiellement de l'importance de la plaie et du problème à traiter.

Posologie :

Implantation dans les tissus mous : généralement 1 implant Duracoll 130 mg (10 cm x 10 cm x 0,5 cm) et jusqu'à 3 Duracoll 130 mg au maximum.

Dans des cas plus bénins, 1 implant Duracoll 130 mg (10 cm x 10 cm x 0,5 cm) peut être découpé en morceaux plus petits ou il est possible d'utiliser un implant Duracoll 32,5 mg (5 cm x 5 cm x 0,5 cm).

Ostéomyélite et autres infections osseuses : généralement 1 implant Duracoll 130 mg (10 cm x 10 cm x 0,5 cm) et jusqu'à 5 Duracoll 130 mg au maximum.

Noter qu'un implant Duracoll 130 mg (10 cm x 10 cm x 0,5 cm) équivaut à 4 implants Duracoll 32,5 mg (5 cm x 5 cm x 0,5 cm).

4.3 Contre-indications

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

Patients présentant des antécédents de maladie immunologique ou du tissu conjonctif.

L'innocuité de Duracoll en pédiatrie n'ayant pas été établie, son utilisation est donc contre-indiquée chez l'enfant.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien que l'on observe de faibles concentrations sériques lorsqu'on utilise l'implant, il est conseillé de surveiller la fonction rénale au moyen des taux sériques de créatinine. Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal grave, il faut soigneusement évaluer le bénéfice que ceux-ci pourraient retirer du traitement.

Lorsqu'un traitement par l'implant seul ou associé à des aminosides par voie systémique est nécessaire, les concentrations sériques en aminosides seront mesurées et la fonction rénale sera contrôlée par dosage de la créatininémie.

Chez les patients présentant des troubles rénaux, vestibulaires ou auditifs, les aminosides doivent être administrés avec prudence.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'aminosides chez les patients qui présentent une altération de la transmission neuromusculaire ou des troubles neuromusculaires tels que myasthénie grave et parkinsonisme ; ces médicaments pouvant en théorie aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curare-like potentiel sur la plaque neuromusculaire.

Des cas de blocage neuromusculaire et de paralysie respiratoire ont été signalés avec l'administration d'aminosides.

L'âge avancé ou la déshydratation sont des facteurs de risque pour la toxicité.

Le risque de neurotoxicité est accru pour les patients présentant un déséquilibre électrolytique.

L'utilisation de Duracoll peut être à l'origine d'une sélection d'organismes insensibles présents dans le site d'infection initial. Si des signes ou symptômes d'infection apparaissent ou persistent après l'implantation de Duracoll, il est conseillé de procéder à une évaluation clinique du patient pour rechercher une possible infection résistante.

Si plusieurs éponges sont implantées, il est conseillé d'utiliser un drain de débordement.

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

Bien que l'on obtienne de faibles concentrations sériques de gentamicine, il y a lieu de prendre en considération les interactions de ce produit.

- Il convient d'éviter l'utilisation simultanée de diurétiques puissants comme le furosémide puisque ces diurétiques peuvent, à eux seuls, s'avérer ototoxiques.
De plus, lors d'administration intraveineuse, les diurétiques peuvent accroître la toxicité des aminosides en modifiant les concentrations sériques et tissulaires de ces antibiotiques.
- L'utilisation, systémique ou topique, simultanée et/ou consécutive d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, tels le cisplatine, la streptomycine, la kanamycine, la céfaloridine, la viomycine, la polymyxine B et la polymyxine E peut potentialiser la toxicité lors d'une administration par voie systémique d'aminosides.
- L'utilisation locale concomitante de bêta-lactamines peut entraîner une inactivation mutuelle significative.
- L'utilisation concomitante de Duracoll avec de la ciclosporine ou de la vancomycine peut donner lieu à des interactions. Chez les patients présentant un grave dysfonctionnement rénal latent, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques peut potentialiser la néphrotoxicité à cause de la gentamicine ou de Duracoll. Chez les patients gravement malades, il convient d'assurer une surveillance clinique étroite des taux sériques de créatinine.
- Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés chez des chats recevant de fortes doses (40 mg/kg) de gentamicine. La possibilité de voir ces phénomènes survenir chez l'homme doit être considérée si un aminoside est administré - quelle que soit la voie d'administration - chez des patients recevant des curarisants de la jonction neuromusculaire, tels la succinylcholine, la tubocurarine ou le décathonium ; des anesthésiques ou des transfusions massives de sang citraté anticoagulant.
S'il survient un blocage neuromusculaire, celui-ci peut être rendu réversible par les sels calciques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les aminosides traversent le placenta et peuvent porter atteinte au fœtus lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes. On n'a pas établi si le sulfate de gentamicine peut porter atteinte au fœtus lors d'administration chez la femme enceinte ou peut affecter la fonction de reproduction.

Allaitement

Les aminosides risquant d'entraîner des réactions indésirables chez le nouveau-né nourri au sein, il convient dans ce cas d'évaluer les risques d'une poursuite de l'allaitement ou du traitement en fonction des effets bénéfiques sur la mère.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Habituellement, les concentrations sériques de gentamicine observées sont faibles, indiquant un faible risque d'effets indésirables graves.

Néanmoins, des effets indésirables de type néphrotoxicité et neurotoxicité sont possibles. Il convient de faire preuve d'une prudence particulière chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Des cas de granulocytopénie, d'agranulocytose, d'anémie et de thrombocytopénie ont rarement été signalés lors d'une exposition systémique à la gentamicine et sont en théorie possibles avec l'utilisation de Duracoll.

Affections du système immunitaire :

A la suite de la résorption du collagène, une rougeur locale, un prurit et une augmentation de la sécrétion par la plaie peuvent s'observer.

Une hypersensibilité provoquée par Duracoll est possible.

Affections du système nerveux :

Neurotoxicité : la gentamicine a provoqué des effets indésirables au niveau des branches vestibulaire et auditive du huitième nerf crânien, principalement chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal lors d'administration d'aminosides par voie systémique. Les symptômes sont notamment des étourdissements, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles ou un bruit de vrombissement dans les oreilles, ainsi qu'une baisse de l'acuité auditive.

Un blocage neuromusculaire (pouvant résulter en difficulté respiratoire) peut également se produire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Bien que les études cliniques n'aient pas rapporté de cas d'ototoxicité, il serait prudent, compte tenu de la nature de l'antibiotique présent dans Duracoll, de contrôler le patient afin de détecter toute anomalie des fonctions audio-vestibulaires. De même que pour les autres aminosides, les anomalies audio-vestibulaires peuvent en effet être irréversibles.

Affections du rein et des voies urinaires :

Néphrotoxicité : des effets indésirables au niveau des reins induits par la gentamicine sont mis en évidence par la présence de cylindres, de cellules ou de protéines dans l'urine, ou par une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique et de l'oligurie. Ces effets interviennent plus souvent chez les patients présentant des antécédents de dysfonctionnement rénal.

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.afmps.be, Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

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

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé après avoir implanté jusqu'à 7 éponges de 10 cm x 10 cm x 0,5 cm. Néanmoins, en cas de surdosage important, une hémodialyse permet de réduire le taux sérique de gentamicine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique - autres aminosides, code ATC : J01G B03

Duracoll est un implant stérile (5 cm x 5 cm x 0,5 cm ou 10 cm x 10 cm x 0,5 cm) contenant du sulfate de gentamicine (32,5 mg ou 130 mg de gentamicine), un antibiotique à large spectre, et du collagène d'origine bovine comme substance porteuse.

L'objectif poursuivi en implantant un implant est d'assurer des concentrations élevées de gentamicine à l'endroit de l'implantation, avec pour conséquence l'élimination ou la prévention d'une infection locale. Il est possible de maintenir une concentration locale élevée pendant plusieurs jours.

Microbiologie

La gentamicine est un antibiotique bactéricide qui exerce son action en inhibant la synthèse protéique normale des microorganismes sensibles.

Elle est active contre un grand nombre de germes à Gram négatif et Gram positif.

- Sensibles (CMI < 1 µg/ml) : Citrobacter, espèces de staphylocoque.
- Modérément sensibles (CMI = 1-4 µg/ml) : Pseudomonas aeruginosa, espèces de Proteus aussi bien indole négatif (P. mirabilis) qu'indole positif (P. vulgaris), Escherichia coli, Enterobacter, Serratia et Streptococcus, espèces de Salmonella, Shigella, Klebsiella.

On n'observe qu'une activité minime vis-à-vis d'Enterococcus faecalis et de Streptococcus pneumoniae. Des données limitées mettent en évidence une sensibilité de certaines souches de Mycoplasma. Les bactéries les plus anaérobies (espèces de Clostridium, Bacteroides) et les Diphtéroïdes sont résistants. Les mycobactéries sont également résistantes.

La concentration bactéricide de gentamicine équivaut habituellement à une à quatre fois sa concentration minimale inhibitrice. On a observé vis-à-vis de plusieurs agents pathogènes des voies urinaires que la gentamicine était huit fois plus active in vitro à un pH de 7,5 qu'à un pH de 5,5.

En général, une résistance bactérienne, par inactivation enzymatique de la gentamicine, se développe lentement et progressivement. Une résistance croisée avec d'autres aminosides est possible. L'association de la gentamicine à une pénicilline ou une céphalosporine peut avoir un effet synergique sur certaines souches de bactéries.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sur la base du dosage de l'exsudat, on a observé que des concentrations tissulaires locales élevées, comprises entre 300 et 9000 mg/l - dépassant donc plusieurs fois la CMI - sont atteintes dans les 1 à 2 heures. Des taux significativement élevés dans l'exsudat peuvent persister 3 à 4 jours après l'intervention chirurgicale. On n'a pu établir de corrélation entre la dose (nombre d'implants) implantée et la concentration dans l'exsudat. Toutefois, l'existence d'une relation inverse entre la concentration de gentamicine dans l'exsudat et les apports sanguins locaux à l'endroit de l'intervention semble acceptable. La technique d'implantation et l'endroit d'implantation (par exemple simplement tassé dans la cavité d'une plaie ou étroitement lié au tissu osseux) de l'implant jouent également un rôle important pour la libération de la gentamicine.

Tout ceci indique que la libération de la gentamicine dépend de la vitesse de résorption du collagène. A la dose recommandée, les concentrations sériques maximales sont généralement de l'ordre de 3 mg/l lors de traitement d'infections osseuses, alors que, pour les tissus mous, on peut observer des concentrations sériques maximales plus élevées (4 à 5 mg/l). Néanmoins, les concentrations sériques n'ont jamais atteint des niveaux toxiques.

Le collagène est complètement résorbé. Le délai de résorption dépend des conditions locales (voir ci-dessus).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études réalisées chez le rat, le lapin et le chien ont révélé que Duracoll est bien toléré et complètement résorbé. L'implantation chirurgicale de Duracoll au niveau péritonéal, cortical ou médullaire chez le chien n'a pas induit de réactions d'intolérance systémique ou locale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collagène d'origine bovine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2°C et 25°C.

La durée de conservation est imprimée sur l'emballage.

Duracoll est un produit stérile. **Le produit doit être utilisé dès que la plaquette stérile intérieure est ouverte.**

Validité :

Voir la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Duracoll (stérilisé à l'oxyde d'éthylène) est emballé dans une plaquette stérile en PETG scellée par Tyvek, elle-même conditionnée dans un sachet en PET/PE Tyvek. L'extérieur de ce sachet n'est pas stérile.

Duracoll est disponible dans les conditionnements suivants :

- Duracoll 32,5 mg implant : boîtes de 1 implant de 5 cm x 5 cm x 0,5 cm ;
- Duracoll 130 mg implant : boîtes de 1 implant de 10 cm x 10 cm x 0,5 cm.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi :

La plaquette contenant l'implant doit être retirée de manière aseptique du sachet extérieur. Après avoir retiré la plaquette interne de son emballage externe dans des conditions aseptiques, sortir l'implant de sa plaquette interne de manière aseptique et l'utiliser à sec (voir plus haut). Une fois l'emballage externe ouvert, l'implant doit être utilisé ou jeté. Le produit ne peut être restérilisé.

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

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

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
BELGIQUE

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: Duracoll 32,5 mg implant : BE166004

BE: Duracoll 130 mg implant : BE166013

LU : Duracoll 32,5 mg implant : 2009070401

- 0204949: Boîtes de 1 implant de 5 cm x 5 cm x 0.5 cm

LU : Duracoll 130 mg implant : 2009070402

- 0204935: Boîtes de 1 implant de 10 cm x 10 cm x 0.5 cm

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

Date de première autorisation : 29 juin 1994

Date de dernier renouvellement : 28 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2025