

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion

Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Solution pour perfusion à 1 mg/ml:

1 ml de solution pour perfusion contient du sulfate de gentamicine équivalent à 1 mg de gentamicine.
Un flacon de 80 ml contient 80 mg de gentamicine.

Excipient à effet notoire : 283 mg (12 mmol) de sodium (chlorure) par flacon de 80 ml.

Solution pour perfusion à 3 mg/ml:

1 ml de solution pour perfusion contient du sulfate de gentamicine équivalent à 3 mg de gentamicine.
Un flacon de 80 ml contient 240 mg de gentamicine.
Un flacon de 120 ml contient 360 mg de gentamicine.

Excipient à effet notoire : 283 mg (12 mmol) de sodium (chlorure) par flacon de 80 ml.
 425 mg (18 mmol) de sodium (chlorure) par flacon de 120 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pour le traitement des infections graves dues à des bactéries sensibles à la gentamicine seulement si les antibiotiques moins toxiques n'ont pas été efficaces.

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion et Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion doivent pour toutes les indications, à l'exception des infections compliquées de la sphère urinaire, être utilisés en association avec d'autres antibiotiques (en particulier avec un antibiotique bêta-lactame ou avec un antibiotique efficace sur les bactéries anaérobies).

Dans ces conditions, Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion et Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion peuvent être utilisés dans:

- Les infections compliquées et récurrentes de la sphère urinaire;
- Les infections nosocomiales de la partie basse de la sphère respiratoire, dont les pneumonies graves;
- Les infections intra-abdominales, incluant les péritonites;
- Les infections de la peau et des tissus mous, incluant les brûlures graves;
- Les septicémies, incluant les bactériémies;
- Le traitement des endocardites bactériennes;
- Le traitement des infections chirurgicales.

Il est nécessaire de se reporter aux informations relatives au bon usage des antibiotiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie pour les patients ayant une fonction rénale normale

Adultes et adolescents

Traitement des infections bactériennes

La dose quotidienne recommandée chez les adolescents et les adultes ayant une fonction rénale normale est de 3 à 6 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum.

La dose maximum quotidienne de 6 mg/kg peut être nécessaire pour le traitement des infections graves et lorsque la sensibilité de la bactérie est relativement faible.

La gentamicine a un effet post-antibiotique de longue durée (voir rubrique 5.1). Des études récentes *in vitro* et *in vivo* montrent que le passage d'aminosides dans le cortex rénal est limité et donc avec des taux sériques de gentamicine plus importants (après une dose quotidienne unique), il y a moins d'aminoside stockés dans les reins qu'avec des doses conventionnelles multiples.

Dans le cas d'un traitement combiné (par exemple avec un antibiotique bêta-lactame à dose standard), il est possible d'administrer la dose quotidienne totale en dose unique en une seule fois.

En raison de la nécessité d'ajuster les doses, une dose quotidienne unique de gentamicine n'est pas recommandée pour les patients ayant une immunité diminuée (par exemple en cas de neutropénie), une fonction rénale altérée, une ascite, une endocardite bactérienne, chez les grand brûlés (plus de 20% de la peau) et pendant la grossesse.

La durée de traitement doit être limitée à 7 à 10 jours. Une durée plus longue peut être nécessaire pour les infections graves et compliquées.

Population pédiatrique

Chez les nouveau-nés, la dose quotidienne est de 4 à 7 mg/kg de poids corporel. Compte tenu de la demi-vie d'élimination plus longue, la dose quotidienne nécessaire est administrée en une seule fois chez les nouveau-nés.

La dose quotidienne chez les nourrissons âgés de plus d'un mois est de 4,5 à 7,5 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum.

La dose quotidienne recommandée chez les enfants plus âgés ayant une fonction rénale normale est de 3 à 6 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum.

Un flacon de 80 ml de Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour infusion (Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion) contient 80 mg de gentamicine (240 mg de gentamicine). Pour éviter tout surdosage chez les enfants en particulier, Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion (Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion) ne doit pas être administré chez les enfants ayant besoin de moins de 80 mg de gentamicine (240 mg de gentamicine) par dose.

Posologie pour les patients ayant une fonction rénale altérée

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, la dose quotidienne recommandée doit être diminuée et ajustée suivant l'état de la fonction rénale.

Les patients ayant une fonction rénale altérée doivent être surveillés afin d'ajuster la concentration plasmatique thérapeutique, soit en diminuant la dose, soit en augmentant l'intervalle (voir rubrique 4.4).

Une diminution de dose et une augmentation de l'intervalle sont des solutions équivalentes. Néanmoins, il faut garder en mémoire que les doses calculées décrites ci-dessous sont seulement approximatives et une même dose peut conduire à des concentrations différentes chez plusieurs patients. Par conséquent, les taux plasmatiques de gentamicine doivent être déterminés pour chaque patient afin de pouvoir adapter les doses en conséquence.

1) Augmentation de l'intervalle à dose normale

Etant donné que la clairance de la gentamicine est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine, l'équation approximative suivante peut être utilisée:

Intervalle à dose normale x clairance normale de la créatinine / clairance de la créatinine du patient = intervalle suivant.

En se basant sur une clairance normale de la créatinine de 100 ml/min et une clairance de la créatinine du patient de **30 ml/min**, l'intervalle à respecter avec une dose constante serait de **26 heures** (8x100/30 [h]) dans ce cas.

Dose normale (80 mg) à intervalle prolongé:

<u>Urée sanguine (mmol/l)</u>	<u>Clairance de la créatinine (ml/min)</u>	<u>Dose et intervalle de dose</u>
<u>< 6,7</u>	<u>> 72</u>	<u>80 mg* toutes les 8 heures</u>
<u>6,7 – 16,7</u>	<u>30 – 72</u>	<u>80 mg* toutes les 12 heures</u>
<u>16,7 – 33,3</u>	<u>12 – 30</u>	<u>80 mg* toutes les 24 heures</u>
<u>> 33,3</u>	<u>6 – 12</u>	<u>80 mg* toutes les 48 heures</u>

*Pour les patients pesant moins de 60 kg, la dose doit être réduite à 60 mg.

2) Réduction de la dose à intervalle normal:

Après la dose initiale habituelle, diviser la dose normale recommandée par le taux de créatinine sérique peut être un bon moyen pour mesurer la dose réduite qui doit être administrée toutes les 8 heures.

30 mg doivent être administrés toutes les 8 heures pour un patient pesant 60 kg et ayant une créatinine sérique de 2,0 mg/100 ml après une dose initiale de 60 mg (1 mg/kg; 60/2).

Autrement, après une dose initiale standard, les doses suivantes à administrer toutes les 8 heures peuvent être calculées avec la formule suivante:

Dose normale x clairance de la créatinine du patient / clairance normale de la créatinine (100 ml/min) = dose suivante.

Dose réduite à intervalle normal (toutes les 8 heures)

Créatinine sanguine (mg/100 ml)	Clairance de la créatinine valeur approximative	Pourcentage de la dose normale
≤ 1,0	> 100	100
1,1-1,3	70-100	80
1,4-1,6	55-70	65
1,7-1,9	45-55	55
2,0-2,2	40-45	50
2,3-2,5	35-40	40
2,6-3,0	30-35	35
3,1-3,5	25-30	30
3,6-4,0	20-25	25
4,1-5,1	15-20	20
5,2-6,6	10-15	15
6,7-8,0	< 10	10

La clairance de la créatinine doit être préférée comme paramètre, particulièrement pour les personnes âgées et les patients ayant des concentrations sériques de créatinine variables, comme cela peut être observé dans les infections graves (par exemple sepsis).

Il doit être pris en compte que la fonction rénale peut être modifiée au cours de traitement par la gentamicine.

Posologie pour les patients en hémodialyse

La gentamicine est dialysable. Pour une séance d'hémodialyse de 4 à 5 heures, on doit s'attendre à une réduction de la concentration de 50 à 60 % et pour une séance d'hémodialyse de 8 à 12 heures, une réduction de la concentration de 70 à 80 %. La dose doit être ajustée individuellement après chaque dialyse en se basant sur la concentration sérique de gentamicine à ce moment-là.

La dose recommandée après une dialyse est de 1 à 1,7 mg/kg de poids corporel.

Les personnes âgées doivent recevoir des doses d'entretien plus faibles que les jeunes adultes, étant donné l'altération de la fonction rénale.

Chez les patients obèses la dose initiale doit être basée sur le poids corporel idéal plus 40 % de l'excès de poids.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Suivi préconisé:

Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de gentamicine, notamment chez les personnes âgées, les nouveau-nés et les patients ayant une fonction rénale altérée. Des échantillons sanguins sont prélevés avant le commencement du prochain intervalle posologique (taux résiduels). Ces taux résiduels ne doivent pas dépasser 2 µg/ml lors d'une administration de gentamicine deux fois par jour ou 1 µg/ml pour une administration quotidienne unique. Veuillez-vous référer à la rubrique 4.4.

Mode d'administration

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion et Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion sont administrées par perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 60 minutes. Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion et Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente.

Voie intraveineuse uniquement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à un autre aminoside ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients ayant une fonction rénale très altérée ou une surdité de l'oreille interne préexistante, la gentamicine doit être utilisée uniquement si cela est considéré comme essentiel par le médecin. La fréquence ou la dose administrée doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée (voir rubrique 4.2).

Altération de la fonction rénale

Une altération rénale telle qu'une diminution de la filtration glomérulaire est observée chez environ 10% des patients traités par gentamicine et est en général réversible. Les facteurs de risque les plus importants sont une dose totale élevée, une durée de traitement longue, un taux sérique élevé (taux résiduels élevés); de plus, les autres facteurs potentiels de risque sont l'âge, l'hypovolémie et les chocs. Les signes cliniques d'atteinte rénale sont: protéinurie, cylindrurie, hématurie, oligurie, concentrations en créatinine et en urée dans le sang augmentées. Dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître. (Voir également rubrique 4.8)

Troubles neuromusculaires

Etant donné que la gentamicine a des propriétés neuromusculaires bloquantes, une attention particulière doit être portée chez les patients ayant une maladie neuromusculaire préexistante (par exemple maladie de Parkinson). Il est impératif d'instaurer un suivi étroit chez de tels patients. (Voir également rubrique 4.8.)

Des blocages neuromusculaires et des paralysies respiratoires ont été rapportés à la suite de l'administration d'aminosides chez des patients ayant reçu des myorelaxants type curare lors d'une anesthésie. Ces patients doivent aussi faire l'objet d'un suivi très étroit. (Voir également rubrique 4.8.)

Effet sur le nerf vestibulo-cochléaire

Une atteinte des nerfs vestibulo-cochléaires (huitième nerf crânien), où l'équilibre et l'audition sont touchés, est possible. L'atteinte vestibulaire est la plus fréquente des réactions ototoxiques. La perte de l'audition se manifeste tout d'abord par une diminution de l'acuité des sons élevés et est en général irréversible. Les facteurs de risque les plus importants sont une altération rénale préexistante ou un antécédent de lésion du huitième nerf crânien ; de plus, le risque augmente proportionnellement à la dose totale et quotidienne ou s'il y a association à des médicaments potentiellement ototoxiques. Les symptômes d'ototoxicité sont : étourdissement, bourdonnements/sifflements auditifs (acouphènes), vertige et, moins couramment, perte de l'audition.

Avec la gentamicine, le mécanisme vestibulaire peut être affecté si des concentrations résiduelles de 2 µg/ml sont dépassées. Un tel phénomène est en général réversible s'il observé rapidement et que les doses sont ajustées (voir également rubrique 4.8).

Ototoxicité

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

Chez les patients présentant des antécédents maternels de mutations pertinentes ou de surdité induite par les aminosides, d'autres traitements ou des tests génétiques doivent être envisagés avant l'administration.

Diarrhées et colites pseudo-membraneuses liées aux antibiotiques

Des diarrhées et des colites pseudo-membraneuses ont été observées lors de l'utilisation de gentamicine en association avec d'autres antibiotiques. Ces diagnostics doivent être envisagés chez tous les patients qui développent une diarrhée pendant ou juste après le traitement. La gentamicine doit être arrêtée si le patient souffre de diarrhée sévère et/ou de diarrhée sanglante pendant le traitement et un traitement adapté doit être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés (voir rubrique 4.8).

Grossesse et allaitement

Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque est à effectuer avant toute administration de gentamicine pendant la grossesse ou l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Dose quotidienne unique chez les personnes âgées:

L'expérience d'utilisation d'une dose quotidienne unique de gentamicine chez les personnes âgées est limitée. Une dose quotidienne unique peut être inappropriée et par conséquent une surveillance étroite est obligatoire pour ces patients.

Suivi

Pour éviter la survenue d'effets indésirables, il est recommandé d'assurer une surveillance continue (avant, durant et après le traitement) de la fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine), de contrôler les fonctions vestibulaire et cochléaire ainsi que les paramètres hépatiques et biologiques.

Surinfections

Le traitement par la gentamicine peut conduire à un développement excessif de micro-organismes pharmacorésistants. Le cas échéant, un traitement adapté devra être instauré.

Allergénicité croisée/Résistance croisée

Une résistance croisée et une hypersensibilité aux aminosides peuvent apparaître.

Néphrotoxicité et ototoxicité

Afin de réduire le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité, les instructions suivantes doivent être suivies:

- Un suivi régulier de l'audition, des fonctions vestibulaire et rénale est particulièrement nécessaire chez les patients ayant des facteurs supplémentaires de risque. Une fonction hépatique ou auditive altérée, une bactériémie et de la fièvre ont été rapportées comme augmentant le risque d'ototoxicité. Une perte de volume sanguin ou une hypotension et une atteinte du foie ont été rapportées comme augmentant le risque de néphrotoxicité.
- Surveillance de la fonction rénale avant, pendant et après le traitement.
- Posologie adaptée strictement selon la clairance de la créatinine (ou de la concentration sérique en créatinine). Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, la posologie doit être ajustée selon les capacités rénales (voir rubrique 4.2).
- Chez les patients ayant une fonction rénale altérée recevant en plus de la gentamicine localement (inhalation, voie intratrachéale, instillation), la quantité de gentamicine absorbée après l'administration locale doit être prise en compte pour l'ajustement de la dose du traitement systémique.
- La surveillance de la concentration sérique de gentamicine pendant le traitement est nécessaire pour éviter que le taux maximum dépasse 10 à 12 µg/ml (seuil toxique pour le système vestibulocochléaire) avec une dose quotidienne multiple conventionnelle ou que le taux minimum dépasse 2 µg/ml (voir rubrique 4.2).
- Chez les patients ayant des lésions préexistantes de l'oreille interne (altération auditive ou trouble de l'équilibre) ou lorsque le traitement est à long terme, une surveillance supplémentaire de l'équilibre et de la fonction auditive est nécessaire.
- Un traitement prolongé doit être évité. Si possible, la durée de traitement doit être limitée à 7 à 10 jours (voir rubrique 4.2).
- Éviter un traitement par aminosides immédiatement après un traitement par un autre aminoside; si possible il doit y avoir un intervalle de 7 à 14 jours entre les traitements.

- Si possible, éviter l'administration concomitante d'autres médicaments potentiellement ototoxiques et néphrotoxiques. Si cela est inévitable, une surveillance particulière attentive de la fonction rénale est requise (voir rubrique 4.5).
- S'assurer que l'hydratation et que la production d'urine sont suffisantes.

Excipients

Gentamycine B. Braun 1 mg/mL solution pour perfusion uniquement :

Ce médicament contient 283 mg de sodium par flacon de solution pour perfusion, ce qui équivaut à 14,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Gentamycine B. Braun 3 mg/mL solution pour perfusion uniquement :

Ce médicament contient 283 mg/425 mg de sodium par flacon de 80 mL/120 mL de solution pour perfusion, ce qui équivaut à 14,2 %/21,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Myorelaxants et éther

L'activité neuromusculaire bloquante des aminosides est augmentée par l'éther et les myorelaxants. Si la gentamicine est administrée pendant ou juste après une intervention, le blocage neuromusculaire peut être augmenté et prolongé si des myorelaxants non dépolarisants sont utilisés. Ces interactions peuvent entraîner des blocages neuromusculaires et une paralysie respiratoire. A cause de ce risque accru, ces patients doivent être surveillés avec beaucoup d'attention. L'injection de chlorure de calcium peut reverser le blocage neuromusculaire dû aux aminosides.

Anesthésie au méthoxyflurane

Les aminosides peuvent augmenter les lésions des reins causées par le méthoxyflurane. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, des néphropathies extrêmement graves sont possibles. L'anesthésiste doit être informé avant l'intervention de l'utilisation d'aminosides.

Médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques

A cause du risque d'augmentation des effets indésirables, une surveillance étroite est requise pour les patients étant traités cumulativement ou consécutivement par des médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques, comme par exemple l'amphotéricine B, la colistine, la ciclosporine, le cisplatine, la vancomycine, la streptomycine, la viomycine, les aminosides, certaines céphalosporines et les diurétiques de l'anse tels que l'acide éthacrynique et le furosémide. Dans le cas des médicaments contenant du cisplatine, il est important de noter que la néphrotoxicité de la gentamicine peut être augmentée même 3 à 4 semaines après l'administration de ces médicaments.

Autres antibiotiques

Une diminution de la demi-vie plasmatique de la gentamicine a été rapportée chez les patients ayant une fonction rénale gravement altérée et recevant de manière concomitante de la carbénicilline et de la gentamicine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adaptées sur l'utilisation de la gentamicine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La gentamicine passe dans le placenta. A cause du risque potentiel de lésions de l'oreille interne et rénale du fœtus, la gentamicine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse sauf en cas de mise en jeu du pronostic vital ou si aucun autre traitement n'est disponible.

En cas d'exposition à la gentamicine au cours de la grossesse, une surveillance de la fonction auditive et de la fonction rénale chez le nouveau-né est recommandée.

Allaitement

La gentamicine est excrétée dans le lait maternel et a été détectée à faible dose dans le sérum des nouveau-nés allaités. La décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter/d'éviter le traitement par la gentamicine. Des diarrhées et des infections fongiques des muqueuses peuvent apparaître chez les nouveau-nés allaités, ce qui doit entraîner l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être gardée à l'esprit.

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Dans le cas d'administration à des patients ambulatoires, l'attention est attirée pour la conduite de véhicules et pour l'utilisation de machines au regard des effets indésirables possibles tels que vertiges et étourdissements.

4.8. Effets indésirables

Dans certaines conditions, la gentamicine montre des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques. Une atteinte rénale est fréquemment observée chez les patients traités par la gentamicine mais elle est généralement réversible dès l'arrêt du traitement. Dans la plupart des cas, la néphrotoxicité est associée à une posologie trop forte, un traitement prolongé, une anomalie rénale préexistante ou associée à d'autres médicaments connus comme néphrotoxiques.

Les effets indésirables considérés comme les plus probablement liés au traitement sont listés ci-dessous par organe et par fréquence. Les fréquences sont définies par:

Très fréquent ($\geq 1/10$);

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$);

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$);

Très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence
Infections et infestations					Surinfection (due à des bactéries résistantes à la gentamicine), colite pseudo-membraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique		Dyscrasie		Thrombocytopénie, réticulocytopénie, leucopénie, éosinophilie, granulocytopénie, anémie	
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique (dont choc anaphylactique) et hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, syndrome de type Barter chez des patients traités à fortes doses sur une longue durée (plus de 4 semaines), perte de l'appétit, perte de poids	Hypophosphatémie	
Affections				Confusion, hallucinations,	

psychiatriques				dépression	
Affections du système nerveux			Polyneuropathies, paresthésies périphériques	Encéphalopathie, convulsions, blocage neuromusculaire, étourdissements, troubles de l'équilibre, céphalée (voir également rubrique 4.4)	
Affections oculaires				Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Atteinte vestibulaire, perte de l'audition, maladie de Ménière, acouphènes, vertige (voir également rubrique 4.4)	Perte irréversible de l'audition, surdité
Affections vasculaires				Hypotension, hypertension	
Affections gastro-intestinales			Vomissements, nausées, augmentation de la salivation, stomatite		
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation des phosphatases alcalines (ALP), augmentation réversible de la bilirubine sérique (toutes sont réversibles)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème cutané allergique	Coloration rouge de la peau	Érythème polymorphe ² , alopecie	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur musculaire (myalgie)	Amyostasie	
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale		Augmentation de l'azotémie (réversible)	Insuffisance rénale aiguë, hyperphosphaturie, aminoacidurie, syndrome de Fanconi chez des patients recevant un traitement prolongé à fortes doses, voir également rubrique 4.4.	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Augmentation de la température corporelle	Douleur au site d'injection	

¹ Peut survenir en tant que réactions d'hypersensibilité.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

La gentamicine a une marge thérapeutique étroite. En cas d'accumulation (par exemple comme résultante d'une fonction rénale altérée), des lésions rénales et des lésions des nerfs vestibulo-cochléaires peuvent apparaître.

Traitement en cas de surdosage

Arrêter le traitement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. La gentamicine peut être éliminée du sang par hémodialyse (l'élimination est plus lente et discontinue par dialyse péritonéale).

Traitement des blocages neuromusculaires

En cas de blocage neuromusculaire (généralement causé par des interactions, voir rubrique 4.5), l'administration de chlorure de calcium est recommandée ainsi que la respiration artificielle si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres aminosides, code ATC: JO1GB03.

La gentamicine est un antibiotique aminoside extrait de *Micromonospora purpurea*. Il s'agit d'un mélange des homologues structurellement très proches de la gentamicine C1, C1a et C2. La gentamicine homologue C2 est classée comme composant à haut risque de toxicité. L'activité antibactérienne du sulfate de gentamicine est déterminée à la fois à partir du nombre d'unités et à partir de la masse (poids). La relation suivante s'applique:

1 mg est équivalent à 628 U.I ou 1U.I est équivalente à 0,00159 mg de sulfate de gentamicine.

Pour le standard international de cette substance, l'OMS a défini une activité spécifique de 614 U.I/mg de sulfate de gentamicine.

Mécanisme d'action:

La gentamicine a un effet bactéricide à la fois sur la prolifération et sur l'état de latence des bactéries. Elle forme une liaison avec les protéines des sous-unités 30S des ribosomes bactériens, ce qui entraîne une « fausse lecture » de l'ARNm.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie:

Les aminosides ont un effet antibactérien dose-dépendant.

La gentamicine et les autres aminosides montrent clairement un effet post-antibiotique *in vitro* et *in-vivo* dans la plupart des modèles expérimentaux d'infections. Si les doses administrées sont suffisamment élevées, ces médicaments sont efficaces contre des infections causées par de nombreux micro-organismes, même si la concentration dans le plasma et les tissus reste en dessous de la concentration minimum inhibitrice (CMI) pendant une partie de l'intervalle d'administration. L'effet post-antibiotique permet d'allonger l'intervalle de dosage sans perdre d'efficacité contre la plupart des bacilles Gram négatifs.

Mécanisme de résistance:

La résistance peut être due à un défaut de pénétration, une affinité diminuée pour les ribosomes des bactéries ou une inactivation de la gentamicine par les enzymes microbiennes. L'apparition de la résistance au cours d'un traitement n'est pas usuelle.

Valeurs critiques

Selon l'EUCAST, les valeurs limites pour la gentamicine sont les suivantes:

Pathogène	Susceptible	Résistant
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Concentrations critiques non espèces dépendantes*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut dépendre géographiquement et dans le temps pour des espèces sélectives et une information locale sur la résistance est appréciée, particulièrement lors de traitement d'infections graves. Si nécessaire, un conseil d'expert peut être sollicité lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'antibiotique dans certains types d'infections est douteuse. Particulièrement, dans de telles circonstances, des échantillons doivent être obtenus afin d'identifier le micro-organisme en cause et de mesurer sa sensibilité à la gentamicine.

Espèces communément sensibles (selon EUCAST)
Micro-organismes aérobies Gram positifs
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>
Micro-organismes aérobies Gram négatifs
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème
Micro-organismes aérobies Gram positifs
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Micro-organismes aérobies Gram négatifs
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Organismes résistants par nature
Micro-organismes aérobies Gram positifs
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Micro-organismes aérobies Gram négatifs
<i>Burkholderia cepacia</i>

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Micro-organismes anaérobies
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>

Autres
<i>Pathogènes atypiques</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Micro-organismes anaérobies</i>

Abréviations:

MSSA = Staphylococcus aureus Methicilline-sensible

MRSA = Staphylococcus aureus Methicilline-résistant

Infections causées par les Streptocoques ou les Entérocoques:

Les aminosides sont des composés appropriés pour former des combinaisons avec d'autres antibiotiques contre les cocci Gram positifs. Dans certaines indications (septicémie, endocardite), des effets synergiques avec les bêta-lactames ont été décrits. Cette synergie est annulée lorsque les Streptocoques ou les Entérocoques présents en grande quantité sont résistants à la gentamicine.

Autre point:

Des effets synergiques ont été décrits avec les acylaminopénicillines (par exemple pipéracilline) sur *Pseudomonas aeruginosa* et avec les céphalosporines sur *Klebsiella pneumoniae*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Comme tous les antibiotiques aminosides, la gentamicine est à peine absorbée par la muqueuse intestinale saine après une administration orale. C'est pourquoi on a recours à l'administration parentérale.

Des taux maximaux plus élevés et des taux minimaux plus bas ont été mesurés quand la dose quotidienne totale est donnée en perfusion quotidienne unique.

Lorsque la gentamicine est administrée par voie intraveineuse par perfusion courte de 30 minutes à 4 mg/kg de poids corporel par jour, répartie en 3 doses, les concentrations de gentamicine maximale et minimale mesurées chez l'adulte ont été de 4,7 µg/ml et 1,0 µg/ml respectivement. Avec une même dose quotidienne administrée en une seule fois, des concentrations maximale et minimale de 9,5 µg/ml et 0,4 µg/ml ont été mesurées.

Les concentrations sériques thérapeutiques se situent généralement entre 2 et 8 µg/ml. Les concentrations maximales sont comprises entre 5 et 10 µg/ml pour une dose multiple et entre 20 et 30 µg/ml pour une dose unique. Les concentrations maximum de 10 à 12 µg/ml ne doivent pas être dépassées lors d'une administration conventionnelle en plusieurs fois par jour. Avant d'administrer une autre dose, la concentration sérique lors d'une administration conventionnelle en plusieurs fois par jour, doit être descendue sous 2 µg/ml.

Distribution

Le volume de distribution de la gentamicine est approximativement équivalent au volume d'eau extracellulaire. Chez le nouveau-né, l'eau représente 70 à 75 % du poids corporel, contre 50 à 55 % chez l'adulte. Le compartiment hydrique extracellulaire est plus important (40 % du poids corporel contre

25 % chez l'adulte). Le volume de distribution de la gentamicine par kg de poids corporel est par conséquent affecté et diminue avec l'âge, de 0,5 à 0,7 l/kg pour un nouveau-né prématuré à 0,25 l/kg pour un adolescent. Le plus grand volume de distribution par kg de poids corporel signifie qu'il est nécessaire d'administrer une dose plus forte par kg de poids corporel pour obtenir une concentration sanguine maximale correcte.

La distribution de la gentamicine dans les organes individuels entraîne des concentrations tissulaires variables; les concentrations les plus élevées apparaissent dans les tissus rénaux. Les concentrations plus faibles sont trouvées dans le foie, la vésicule biliaire, les poumons et la rate.

La gentamicine passe à travers du placenta; les concentrations fœtales peuvent être 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. La gentamicine est excrétée en faible quantité dans le lait maternel (1/3 de la concentration est présente ici, comme pour le plasma maternel).

Après des injections répétées de gentamicine, environ 50 % des concentrations atteintes dans le plasma sont mesurées dans les liquides synovial, pleural, péricardique et péritonéal. La pénétration de la gentamicine dans le liquide céphalo-rachidien est faible dans des méninges non-enflammées. Dans des méninges enflammées, les concentrations augmentent jusqu'à 30 % des concentrations mesurées dans le plasma.

Fixation aux protéines plasmatiques: moins de 10 %.

Biotransformation

La gentamicine n'est pas métabolisée dans l'organisme, mais elle est excrétée sous forme inchangée et microbiologiquement active.

Elimination

La gentamicine est éliminée sous forme inchangée et sous forme microbiologiquement active principalement dans l'urine par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination prédominante chez les patients ayant une fonction rénale normale est de 2 à 3 heures.

Les personnes âgées éliminent plus lentement la gentamicine que les jeunes adultes.

Chez les enfants, la demi-vie est plus courte et des taux de clairance plus élevés par rapport aux adultes.

Chez les nouveau-nés de moins de 3 semaines, la demi-vie sérique est allongée d'environ 1/3 et la vitesse d'élimination diminuée car la fonction rénale est immature.

La demi-vie d'élimination est en moyenne d'environ 8 heures chez les nouveau-nés d'un âge gestationnel compris entre 26 et 34 semaines, contre environ 6,7 heures si l'âge gestationnel est de 35 à 37 semaines. En conséquence, les valeurs de clairance augmentent avec l'âge gestationnel et passent d'environ 0,05 l/h chez le nouveau-né d'un âge gestationnel de 27 semaines à 0,2 l/h lorsque l'âge gestationnel est de 40 semaines.

Une accumulation de gentamicine apparaît dans les cellules tubulaires du cortex rénal. Une demi-vie terminale de 100 à 150 heures résulte de la libération de la gentamicine depuis ce compartiment profond.

L'élimination est indépendante de la dose. Plus de 90 % de la substance sont éliminés par les reins. Seulement environ 2% de la dose administrée sont excrétés extra-rénalement lorsque la fonction rénale est normale.

La clairance totale est environ de $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, la demi-vie d'élimination est prolongée en fonction du degré de l'atteinte rénale. Suivre le traitement standard entraîne une accumulation du médicament.

La gentamicine est dialysable.

Lors d'une hémodialyse extracorporelle, selon la durée de la dialyse, 50 à 80 % de la gentamicine sont éliminés du sérum. Une dialyse péritonéale est aussi possible; dans ce cas, les demi-vies d'élimination sont entre 12,5 et 28,5 heures et 25 % de la dose sont éliminés endéans 48 à 72 heures (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Dans les études sur la toxicité chronique (application i.m.) réalisées sur différents animaux, des effets néphrotoxiques et ototoxiques ont été observés à doses élevées.

Potentiel mutagène et carcinogène

La gentamicine n'a pas été mutagène dans les études *in vitro* et *in vivo*. Il n'y a pas d'études à long terme chez l'animal sur le potentiel carcinogène de la gentamicine.

Toxicité sur la reproduction

Il y a un risque potentiel pour l'oreille interne et de lésions rénales pour le fœtus comme observé dans la classe des antibiotiques aminosides. Des anomalies rénales fœtales ont été documentées chez les rats et les cobayes après administration de gentamicine chez les femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion:

Chlorure de sodium
Eau pour injections

Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion:

Edétate disodique
Chlorure de sodium
Eau pour injections.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. En aucun cas, les aminosides ne doivent être mélangés dans une solution pour perfusion aux antibiotiques bêta-lactames (par exemple pénicillines, céphalosporines), à l'érythromycine ou au lipiphysan, car cela peut entraîner une inactivation physico-chimique. Cela s'applique aussi pour l'association de la gentamicine avec le diazépam, le furosémide, l'acétate de flécaïnide ou l'héparine sodique.

Les substances actives et les solutions pour reconstitution/dilution suivantes ne doivent pas être administrées simultanément:

La gentamicine est incompatible avec l'amphotéricine B, la céphalothine sodique, la nitrofurantoïne sodique, la sulfadiazine sodique et les tétracyclines.

L'ajout de gentamicine dans des solutions contenant des bicarbonates peut conduire à la libération de dioxyde de carbone.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture

3 ans.

Après première ouverture

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène basse densité contenant 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) et 120 ml (3 mg/ml).

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion
10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion
10 x 80 ml
20 x 80 ml
10 x 120 ml
20 x 120 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml solution pour perfusion et Gentamycine B. Braun 3 mg/ml solution pour perfusion sont des présentations prêtes à l'emploi et ne doit pas être diluées avant administration.

La solution doit être administrée avec du matériel stérile et une technique aseptique. Le matériel doit être amorcé avec la solution afin de prévenir l'entrée d'air dans le système.

À usage unique. Ne pas reconnecter de récipients partiellement utilisés.

Toute solution inutilisée doit être éliminée.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration en termes de particules et de coloration. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.2.

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

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale:
B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Allemagne

Tél.: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 333024 (80 ml, 1mg/ml)

BE 333033 (80 ml, 3mg/ml)
BE 333042 (120 ml, 3mg/ml)

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 02/02/2009
Date de dernier renouvellement : 28/03/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:

Date d'approbation du texte: 05/2024.