



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

AMIKACINE B BRAUN 2,5 mg/ml, solution pour perfusion
AMIKACINE B BRAUN 5 mg/ml, solution pour perfusion
AMIKACINE B BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

- Traitement des infections sévères dues à des bactéries sensibles à l'amikacine, lorsque des antibiotiques moins toxiques ne sont pas efficaces (pour plus de précisions cf. AMM).

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités AMIKACINE B. BRAUN 2,5mg/ml, AMIKACINE B. BRAUN 5mg/ml et AMIKACINE B. BRAUN 10mg/ml suite à des modifications du RCP dans plusieurs rubriques.

Le RCP de ces trois spécialités a été modifié depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 19 juillet 2017) : rectificatifs d'AMM du 20/05/2016, du 30/04/2018 puis du 08/07/2020.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- « 2. Composition qualitative et quantitative »
- « 3. Forme pharmaceutique »
- « 4.1 Indications thérapeutiques »
- « 4.2 Posologie et mode d'administration »
- « 4.3 Contre-indications »
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement »
- « 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »
- « 4.8 Effets indésirables »
- « 4.9 Surdosage »
- « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques »
- « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques »
- « 5.3 Données de sécurité préclinique »
- « 6.3 Durée de conservation »
- « 6.4 Précautions particulières de conservation »
- « 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation »

Les principales modifications concernaient les rubriques suivantes :

Indications thérapeutiques

L'Amikacine n'est plus indiquée dans le « *traitement initial empirique d'un sepsis et de bactériémie documentée* ». Néanmoins, l'amikacine peut être utilisée dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou soupçonnée d'être associée, à l'une des infections définies dans l'indication.

Posologie et mode d'administration

Il est précisé à ce niveau du RCP que l'usage d'une pompe à perfusion garantit un dosage précis.

Les schémas posologiques ont été modifiés chez les patients insuffisants rénaux, chez les patients hémodialysés et sous dialyse péritonéale, et chez les obèses.

Contre-indications

La myasthénie grave a été retirée de la liste des contre-indications, *a contrario*, les antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques sévères aux aminoglycosides peuvent contre-indiquer l'utilisation de tout aminoglycoside en raison des allergies croisées connues aux médicaments de cette classe.

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

Concernant l'association de l'Amikacine avec les antibiotiques beta-lactames, il est à présent précisé qu'une réduction de l'activité sérique est possible de survenir lorsque des médicaments de la famille

des aminoglycosides ou de la pénicilline sont administrés simultanément à l'amikacine *in vivo* par des voies d'administration séparées.

Les bisphosphonates ont été ajoutés de la liste des médicaments à risque d'interactions.

Afin de présenter l'exhaustivité des modifications apportées au RCP, le tableau comparatif des modifications de RCP, notamment les sections 4.4 et 4.8, est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 19 juillet 2017)¹.

Il convient de tenir compte de la mise au point sur le bon usage des aminosides², notamment de la partie sur les modalités d'administration qui précise qu'une dose unique journalière (DUJ) est recommandée. Les données de la littérature montrent que cette modalité de prescription :

- permet d'optimiser les paramètres Pk/Pd ($C_{max}/C_{MI} \geq 8$ à 10) : seule la DUJ permet d'atteindre les objectifs Pk/Pd sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*,
- favorise les passages tissulaires en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés,
- possède une efficacité clinique au moins identique à une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes,
- est responsable de toxicités rénale et auditive comparables, voire inférieures. Les concentrations plasmatiques élevées obtenues en DUJ,aturent la mégaline (protéine de transport des aminosides), ce qui augmente le délai d'apparition des effets indésirables,
- diminue le risque d'émergence de mutants résistants.

Par ailleurs, la commission souligne que la modification du schéma posologique risque d'être source d'erreurs. En effet, le tableau des volumes de perfusion, les colonnes 80kg, 90kg et 100kg ont été supprimées de manière à ne pas afficher des doses supérieures à 1,5g/jour. Cependant, cette suppression peut porter à confusion et ainsi être à l'origine d'erreurs de prescription puisque la mention de la dose maximale de 1,5g n'apparaît plus dans ce paragraphe mais dans d'autres parties du RCP. Il convient de rappeler que la dose maximale est fixée à 1,5g.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2017 concernant l'inscription de l'AMIKACINE B BRAUN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications ;

² Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Mars 2011.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 15/12/2021
Présentations concernées	<u>AMIKACINE B. BRAUN 2,5 mg/ml, solution pour perfusion</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 300 557 4 8) Conditionnement 2 (CIP : 34009 579 231 3 6) <u>AMIKACINE B. BRAUN 5 mg/ml, solution pour perfusion</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 300 557 8 6) Conditionnement 2 (CIP : 34009 579 529 2 1) <u>AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 300 557 6 2) Conditionnement 2 (CIP : 34009 579 535 2 2)
Demandeur	B. BRAUN MEDICAL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : le 05/04/2011 Date des rectificatifs : le 20/05/2016, le 30/04/2018 puis le 08/07/2020.
Code ATC	J01GB06 (aminosides)

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE AMIKACINE B BRAUN

Ci-dessous, le code couleur du tableau comparatif des trois variations approuvées par l'ANSM

En orange : modification du RCP / Seconde variation approuvée par l'ANSM le 30/04/2018

- Barré : suppression
- En gras : ajout

En rouge : modification du RCP / Troisième variation approuvée par l'ANSM le 08/07/2020

- Barré : suppression
- En gras : ajout
- Surligné en bleu et barré en rouge : rajout puis suppression

	RCP du 30/04/2018	RCP du 08/07/2020
2. Composition qualitative et quantitative	1 ml de solution pour perfusion contient 10 mg d'amikacine sous forme de sulfate d'amikacine. Un flacon de 100 ml contient 1000 mg d'amikacine Excipient: 100 ml de solution contiennent 15 mmol (354 mg) de sodium Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	1 ml de solution pour perfusion contient 10 mg d'amikacine sous forme de sulfate d'amikacine. Un flacon de 100 ml contient 1000 mg d'amikacine (sous forme de sulfate d'amikacine) Excipient à effet notoire : 100 ml de solution contiennent 15 mmol (354 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. Forme pharmaceutique	Solution pour perfusion. Solution aqueuse claire et incolore.	Solution pour perfusion. Solution aqueuse limpide et incolore.
4.1. Indications thérapeutiques	Traitement des infections sévères dues à des bactéries sensibles à l'amikacine (voir rubrique 5.1), lorsque des antibiotiques moins toxiques ne sont pas efficaces. Dans ces conditions, AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion pourra être utilisée en cas de : • Infections respiratoires basses nosocomiales, y compris les pneumonies sévères. • Infections intra-abdominales, y compris les péritonites, • Infections urinaires compliquées et récurrentes. • Infections de la peau et des tissus mous, y compris les infections liées aux brûlures. • Traitement initial empirique d'un sepsis et de bactériémie documentée.	Traitement des infections sévères dues à des bactéries sensibles à l'amikacine (voir rubrique 5.1), lorsque des antibiotiques moins toxiques ne sont pas efficaces. Dans ces conditions, AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion pourra être utilisée en cas de : • Infections des voies respiratoires basses nosocomiales, y compris les pneumonies sévères. • Infections intra-abdominales, y compris les péritonites, • Infections urinaires compliquées et récurrentes. • Infections de la peau et des tissus mous, y compris les infections liées aux brûlures. • Endocardite bactérienne. • Infections intra-abdominales postopératoires.

	- Endocardite bactérienne. - Infections intra-abdominales postopératoires. AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/m, solution pour perfusion peut également être utilisée dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou soupçonnée d'être associée, à l'une des infections précitées. AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion est généralement utilisée en association avec d'autres antibiotiques appropriés afin de couvrir le spectre bactérien rencontré dans l'infection concernée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion peut également être utilisée dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou soupçonnée d'être associée, à l'une des infections précitées. AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion est généralement utilisée en association avec d'autres antibiotiques appropriés afin de couvrir le spectre bactérien rencontré dans l'infection concernée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Posologie</u> AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion doit être administrée exclusivement par perfusion intraveineuse. La durée de perfusion recommandée est de 30 minutes mais peut aller jusqu'à 60 minutes. Le poids corporel du patient doit être mesuré pour calculer le bon dosage. <u>Surveillance des concentrations médicamenteuses</u> L'état de la fonction rénale est estimé en mesurant la concentration sérique de créatinine ou la clairance de la créatinine endogène. L'utilisation de l'azote uréique sanguin est beaucoup moins fiable. La fonction rénale doit être régulièrement contrôlée au cours du traitement. Dès que cela est possible, les concentrations sériques d'amikacine doivent être mesurées pour assurer des taux corrects mais non excessifs. Il est préférable de mesurer, par intermittence au cours du traitement, à la fois les concentrations sériques maximales et les concentrations sériques minimales.	<u>Posologie</u> Le poids corporel du patient avant traitement doit être mesuré pour calculer le bon dosage. L'usage d'une pompe à perfusion garantit un dosage précis d'AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion. Pour éviter un surdosage plus particulièrement chez l'enfant, le dosage disponible le plus approprié devra être choisi. <u>Surveillance des concentrations médicamenteuses</u> L'état de la fonction rénale doit être estimé en mesurant la concentration sérique de la créatinine ou par calcul de la clairance de la créatinine endogène. L'utilisation de l'azote uréique sanguin est beaucoup moins fiable. La fonction rénale doit être régulièrement contrôlée au cours du traitement. Dès que cela est possible, les concentrations sériques d'amikacine doivent être mesurées pour assurer des taux corrects mais non excessifs. Il est préférable de mesurer, par intermittence au cours du traitement, à la fois les concentrations sériques maximales et les concentrations sériques minimales. Les concentrations maximales (30 à 90 minutes après injection) supérieures à 35 microgrammes/ml et les concentrations minimales

	Les concentrations maximales (30 à 90 minutes après injection) supérieures à 35 microgramme/ml et les concentrations minimales (juste avant la prochaine dose) supérieures à 10 microgramme/ml doivent être évitées. La dose doit être ajustée conformément aux indications. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, une dose quotidienne peut être administrée ; les concentrations maximales peuvent dans ces cas-là dépasser les 35 microgrammes/ml. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le suivi des concentrations plasmatiques est fortement recommandé.	(juste avant la prochaine dose) supérieures à 10 microgrammes/ml doivent être évitées. La dose doit être ajustée conformément aux indications. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, une dose quotidienne peut être administrée ; les concentrations maximales peuvent dans ces cas-là dépasser les 35 microgrammes/ml. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le suivi des concentrations plasmatiques est fortement recommandé. <u>Durée du traitement</u> La durée totale du traitement doit être limitée à 7 à 10 jours, selon la gravité de l'infection. En cas d'infection sévère et compliquée, lorsque le traitement par amikacine excède 10 jours, la pertinence du traitement par amikacine doit être réévaluée car la poursuite éventuelle du traitement nécessitera la surveillance du taux sérique d'amikacine ainsi que des fonctions rénale, auditive et vestibulaire. Les patients atteints d'infections dues à des germes sensibles doivent répondre au traitement dans un délai de 24 à 48 heures si la posologie recommandée est respectée. En l'absence de réponse clinique en trois à cinq jours, le traitement doit être arrêté et un nouvel antibiogramme doit être réalisé afin de vérifier à nouveau la sensibilité du germe à l'antibiotique. Le manque de réponse au traitement peut être dû à la résistance de l'organisme ou à la présence de cavités septiques nécessitant un drainage chirurgical. <u>Patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/min)</u> <u>Adultes et, adolescents et enfants de plus de 12 ans (poids corporel supérieur à 33 kg)</u> La dose intraveineuse recommandée pour les adultes et les adolescents dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/min) est de 15 mg/kg de poids corporel/jour. Elle peut être administrée en une seule dose ou divisée en 2 doses égales, à savoir 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures. La dose quotidienne totale ne peut pas dépasser 1,5 g. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée en deux fois par jour car les données étayant
--	--	---

	Patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/min) <i>Adultes et adolescents de plus de 12 ans (poids corporel supérieur à 33 kg)</i> La dose intraveineuse recommandée pour les adultes et adolescents dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/min) est de 15 mg/kg de poids corporel/jour. Elle peut être administrée en une seule dose ou divisée en 2 doses égales, à savoir 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures. La dose quotidienne totale ne peut pas dépasser 1,5 g. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée deux fois par jour car les données étayant l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes. <i>Nourrissons, bébés et enfants (poids corporel supérieur à 12,5 kg)</i> La dose intraveineuse (perfusion intraveineuse lente) recommandée chez les enfants ayant une fonction rénale normale est de 15 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. Elle peut être administrée en une dose de 15 à 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour ou en doses de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée en deux fois par jour car les données étayant l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes. <i>Nouveau-nés</i> Une dose de charge initiale de 10 mg/kg de poids corporel suivie de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2). <i>Prématurés</i>	l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes. <i>Nourrissons, enfants en bas-âge et enfants (de 4 semaines à 12 ans)</i> La dose intraveineuse (perfusion intraveineuse lente) recommandée chez les enfants ayant une fonction rénale normale est de 15 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. Elle peut être administrée en une dose de 15 à 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour ou en doses de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures. En cas d'endocardite et chez les patients neutropéniques fébriles, la dose doit être administrée en deux fois par jour car les données étayant l'administration de la dose quotidienne en une seule fois ne sont pas suffisantes. <i>Nouveau-nés</i> Une dose de charge initiale de 10 mg/kg de poids corporel suivie de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2). <i>Prématurés</i> Chez les prématurés, la dose recommandée est de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2).
--	---	---

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

Volumes de perfusion chez les patients ayant une fonction rénale normale :

Dose (mg) par kg de poids corporel

Poids corporel

AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml (100 ml = 1000 mg)

A m i k a c i n e (m g)	2, 5 k g	5 k g	1 0 k g	1 2, 5 k g	2 0 k g	3 0 k g	4 0 k g	5 0 k g	6 0 k g	7 0 k g	8 0 k g	9 0 k g	1 0 k g	m l
	7,5	1,8	3,5	7,5	9,3	1,5	2,0	3,0	3,5	4,5	6,0	6,7	7,5	
	15	3,7	7,0	15,0	18,0	3,0	4,0	6,0	7,0	9,0	12,0	13,3	15,0	
	20	5,0	10,0	20,0	24,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	16,0	18,0	20,0	

Volumes de perfusion chez les patients ayant une fonction rénale normale :

Dose (mg) par kg de poids corporel

Poids corporel

AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml (100 ml = 1000 mg)

A m i k a c i n e (m g) p a r k g d e p o i d s c o r p o r e l	2, 5 k g	5 k g	10 k g	12, 5 k g	20 k g	30 k g	40 k g	50 k g	60 k g	70 k g	ml
	7,5	1,88	3,75	7,5	9,38	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0	
	15	3,75	7,50	15,0	18,75	30,0	45,0	60,0	75,0	90,0	
	20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	

	<u>Recommandations particulières concernant l'administration intraveineuse</u> Chez les patients pédiatriques, la quantité de diluants utilisée dépendra de la quantité d'amikacine supportée par le patient. Généralement, la solution doit être administrée par perfusion pendant 30 à 60 minutes. Chez les nourrissons, la perfusion doit durer de 1 à 2 heures. <u>Dose quotidienne maximale</u> En cas d'infection mettant la vie du patient en danger, la dose peut être augmentée jusqu'à 1,5 g par jour mais ne doit pas être administrée pendant plus de 10 jours et exclusivement sous surveillance constante. Chez l'adulte, une dose totale de 15 g ne doit pas être dépassée: tout autre traitement par aminoglycosides administré au préalable doit être inclus dans ce calcul. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 15-20 mg/kg de poids corporel/jour, quel que soit la voie d'administration. Etant donné la nécessité d'ajustements de la dose, l'administration d'amikacine en une seule dose quotidienne n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une immunité	L'usage d'une pompe à perfusion garantit un dosage précis d'AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion. Cette solution est une formulation prête à l'emploi qui ne doit pas être diluée avant l'administration et est destinée à un usage unique. Pour éviter un surdosage, plus particulièrement chez l'enfant, le dosage le plus approprié devra être choisi. <u>Dose quotidienne maximale</u> La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 15-20 mg/kg de poids corporel/jour, quel que soit la voie d'administration. Etant donné la nécessité d'ajustements de la dose, l'administration d'amikacine en une seule dose quotidienne n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une immunité affaiblie, une insuffisance rénale, une mucoviscidose, une ascite ou des brûlures étendues (plus de 20 % de la peau), chez les patients âgés et en cas de grossesse. <u>Durée du traitement</u> La durée totale du traitement doit être limitée à 7 à 10 jours, selon la gravité de l'infection. En cas d'infection sévère et compliquée, lorsque
--	--	--

affaiblie, une insuffisance rénale, une mucoviscidose, une ascite ou des brûlures étendues (plus de 20 % de la peau), chez les patients âgés et en cas de grossesse. <u>Durée du traitement</u> La durée totale du traitement doit être limitée à 7 à 10 jours, selon la gravité de l'infection. En cas d'infection sévère et compliquée, lorsque le traitement par amikacine excède 10 jours, la pertinence du traitement par amikacine doit être réévaluée car la poursuite éventuelle du traitement nécessitera la surveillance du taux sérique d'amikacine ainsi que des fonctions rénale, auditive et vestibulaire. Les patients atteints d'infections dues à des germes sensibles doivent répondre au traitement dans un délai de 24 à 48 heures si la posologie recommandée est respectée. En l'absence de réponse clinique en trois à cinq jours, un autre traitement doit être envisagé. le traitement doit être arrêté et un nouvel antibiogramme doit être réalisé afin de vérifier la sensibilité du germe à l'antibiotique. Le manque de réponse au traitement peut être dû à la résistance de l'organisme ou à la présence de cavités septiques nécessitant un drainage chirurgical. <u>Surveillance de la concentration du médicament</u> Des échantillons de sang seront prélevés à la fin d'un intervalle de dosage (concentration minimale) et immédiatement après la fin de la perfusion (concentration maximale). La concentration sérique d'amikacine doit être surveillée le deuxième ou troisième jour suivant le début du traitement, puis deux fois par semaine (voir rubrique 4.4). La concentration ne doit pas dépasser 30 à 35 microgrammes/ml 30 minutes et 90 minutes après la perfusion. La concentration minimale ne doit jamais être inférieure à 10 microgrammes/ml. La surveillance de la concentration plasmatique est fortement recommandée chez les patients insuffisants rénaux. <u>Patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 50 ml/min)</u> <i><u>Dosage chez les patients insuffisants rénaux</u></i>	le traitement par amikacine excède 10 jours, la pertinence du traitement par amikacine doit être réévaluée car la poursuite éventuelle du traitement nécessitera la surveillance du taux sérique d'amikacine ainsi que des fonctions rénale, auditive et vestibulaire. Les patients atteints d'infections dues à des germes sensibles doivent répondre au traitement dans un délai de 24 à 48 heures si la posologie recommandée est respectée. En l'absence de réponse clinique en trois à cinq jours, le traitement doit être arrêté et un nouvel antibiogramme doit être réalisé afin de vérifier la sensibilité du germe à l'antibiotique. Le manque de réponse au traitement peut être dû à la résistance de l'organisme ou à la présence de cavités septiques nécessitant un drainage chirurgical. <u>Patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 50 ml/min)</u> <i><u>Dosage chez les patients insuffisants rénaux</u></i> <u>Remarque -!</u> L'administration de la dose quotidienne d'amikacine en une seule fois n'est pas recommandée chez les patients qui présentent des troubles de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50
---	--

Remarque : l'administration de la dose quotidienne d'amikacine en une seule fois n'est pas recommandée chez les patients qui présentent des troubles de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min) car ces patients seront ainsi exposés continuellement à des concentrations minimales élevées. Voir ci-après les ajustements de dose chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et recevant le dosage quotidien classique de deux ou trois doses, les concentrations sériques d'amikacine doivent être contrôlées quand cela est possible par des procédures de tests adaptées. Les doses doivent être adaptées chez les patients présentant une insuffisance rénale, soit en allongeant les intervalles entre des doses normales, soit en réduisant les doses administrées à intervalles fixes, afin d'éviter une accumulation d'amikacine. Les deux méthodes se basent sur les valeurs de clairance de la créatinine ou de créatinine sérique du patient car il a été démontré que ces valeurs sont corrélées à la demi-vie des aminoglycosides chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Ces schémas posologiques doivent être utilisés conjointement à des examens cliniques et biologiques minutieux du patient et doivent être modifiées si nécessaire, notamment lorsque le patient est sous dialyse. <u>Allongement de l'intervalle entre deux doses normales</u> Si le taux de clairance de la créatinine n'est pas disponible et que l'état du patient est stable, l'intervalle, en heures, entre deux doses uniques normales (c'est-à-dire qui seraient administrées à un patient dont la fonction rénale est normale, deux fois par jour, à raison de 7,5 mg/kg de poids corporel) se calcule en multipliant par 9 le taux de créatinine sérique. Par exemple, si la concentration en créatinine est de 2 mg/100 ml, la dose unique individuelle recommandée (7,5 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les $2 \times 9 = 18$ heures. <u>Réduction de la dose administrée à intervalles fixes</u>	ml/min) car ces patients seront ainsi exposés continuellement à des concentrations minimales élevées. Voir ci-après les ajustements de dose chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et recevant habituellement un dosage quotidien de deux ou trois doses, les concentrations sériques d'amikacine doivent être contrôlées par des procédures de tests adaptées. Les doses doivent être adaptées chez les patients présentant une insuffisance rénale, soit en allongeant les intervalles entre des doses normales, soit en réduisant les doses administrées à intervalles fixes, afin d'éviter une accumulation d'amikacine. Les deux méthodes se basent sur les valeurs de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique du patient car il a été démontré que ces valeurs sont corrélées à la demi-vie des aminoglycosides chez les patients dont la fonction rénale est réduite. Ces schémas posologiques doivent être utilisés conjointement à des examens cliniques et biologiques minutieux du patient et doivent être modifiées si nécessaire, notamment lorsque le patient est sous dialyse. <u>Allongement de l'intervalle entre deux doses normales</u> Si le taux de clairance de la créatinine n'est pas disponible et que l'état du patient est stable, l'intervalle, en heures, entre deux doses uniques normales (c'est-à-dire qui seraient administrées à un patient dont la fonction rénale est normale, deux fois par jour, à raison de 7,5 mg/kg de poids corporel) se calcule en multipliant par 9 le taux de créatinine sérique. Par exemple, si la concentration en créatinine est de 2 mg/100 ml, la dose unique individuelle recommandée (7,5 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les $2 \times 9 = 18$ heures. <u>Réduction de la dose administrée à intervalles fixes</u> Si les déterminations par tests sanguins ne sont pas possibles, et que l'état du patient est stable, les valeurs de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine sont les indicateurs les plus facilement disponibles permettant de définir le degré d'insuffisance rénale à utiliser pour déterminer le dosage. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et dont la clairance de la créatinine est connue, la dose de charge d'amikacine est de 7,5 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien administrée toutes les 12 heures doit être réduite en fonction de la baisse du taux
---	--

	Si les déterminations par tests sanguins ne sont pas possibles, et que l'état du patient est stable, les taux de créatinine sérique et la clairance de la créatinine sont les indicateurs les plus facilement disponibles permettant de définir le degré d'insuffisance rénale à utiliser pour déterminer le dosage. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et dont la clairance de la créatinine est connue, la dose de charge d'amikacine est de 7,5 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien administrée toutes les 12 heures doit être réduite en fonction de la baisse du taux de clairance de la créatinine du patient et est calculée à l'aide de la formule suivante: $\text{Dose d'amikacine réduite} = \frac{\text{Clairance de la créatinine actuelle [ml/min]}}{\text{Clairance de la créatinine normale [ml/min]}} \times \text{dose de charge d'amikacine calculée [mg]}$ En cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 70 ml/minute, une réduction de la dose ou des intervalles de dosage plus longs sont recommandés car une accumulation d'amikacine peut survenir. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose de charge est de 7,5 mg d'amikacine/kg de poids corporel. L'intervalle de dosage pour chaque patient se calcule en multipliant par 9 le taux de créatinine sérique. Par exemple, si la concentration en créatinine est de 2 mg/100 ml, la dose individuelle recommandée (7,5 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les 2 x 9 = 18 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et dont la clairance de la créatinine est connue, la dose d'entretien administrée toutes les 12 heures est calculée à l'aide de la formule suivante: (clairance de la créatinine du patient en ml/minute ÷ clairance de la créatinine normale en ml/minute) x amikacine 7,5 mg/kg de poids corporel. Les valeurs présentées dans le tableau ci-dessous peuvent servir de repères.	de clairance de la créatinine du patient et est calculée à l'aide de la formule suivante : $\text{Dose d'amikacine réduite} = \frac{\text{Clairance de la créatinine actuelle [ml/min]}}{\text{Clairance de la créatinine normale [ml/min]}} \times \text{dose de charge d'amikacine calculée}$ Les valeurs présentées dans le tableau ci-dessous peuvent servir de repères.
--	---	--

		Clairance de la créatinine			Dose quotidienne d'amikacine			Dose d'amikacine par 12 heures pour un patient de 70 kg		
		[ml/min]			[mg/kg de poids corporel/jour]			[mg]		
		70	-	80	7,6	-	8	266	-	280
		60	-	69	6,4	-	7,6	224	-	266
		50	-	59	5,4	-	6,4	186	-	224
		40	-	49	4,2	-	5,4	147	-	186
		30	-	39	3,2	-	4,2	112	-	147
		20	-	29	2,1	-	3,1	77	-	112
		15	-	19	1,6	-	2,0	56	-	77
Ces schémas posologiques ne sont pas des recommandations strictes mais fournissent un guide des doses lorsque le dosage du taux sérique d'amikacine n'est pas possible. Une autre méthode permettant de déterminer la réduction de la dose avec des intervalles de douze heures (pour les patients dont les valeurs de créatinine sérique stables sont connues) est de diviser la dose généralement recommandée par la créatinine sérique du patient. <u>Patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale</u> recevront la moitié de la dose habituelle à la fin de la procédure de dialyse. L'hémodialyse purifie aisément le sang de l'amikacine qu'il contient ; plus de 90 % de la dose étant éliminés en l'espace de 4 heures. Chez les patients anuriques, une dose initiale normale devra être administrée (7,5 mg/kg). Les doses suivantes, administrées après l'hémodialyse, seront comprises entre 2,5 et 3,75 mg/kg. La surveillance des concentrations sériques est essentielle. Patients sous dialyse péritonéale :										
		Clairance de la créatinine			Dose quotidienne d'amikacine			Dose d'amikacine par 12 heures pour un patient de 70 kg de poids corporel		
		[ml/min]			[mg/kg de poids corporel/jour]			[mg]		
		50	-	59	5,4	-	6,4	186	-	224
		40	-	49	4,2	-	5,4	147	-	186
		30	-	39	3,2	-	4,2	112	-	147
		20	-	29	2,1	-	3,1	77	-	112
		15	-	19	1,6	-	2,0	56	-	77
Ces schémas posologiques ne sont pas des recommandations strictes mais fournissent un guide des doses lorsque le dosage du taux sérique d'amikacine n'est pas possible. Une autre méthode permettant de déterminer la réduction de la dose avec des intervalles de douze heures (pour les patients dont les valeurs de la créatinine sérique stables sont connues) est de diviser la dose généralement recommandée par la créatinine sérique du patient. <u>Patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale</u> L'hémodialyse purifie aisément le sang de l'amikacine qu'il contient ; plus de 90 % de la dose étant éliminés en l'espace de 4 heures. Chez les patients anuriques, une dose initiale normale devra être administrée (7,5 mg/kg). Les doses suivantes, administrées après l'hémodialyse, seront comprises entre 2,5 et 3,75 mg/kg. La surveillance des concentrations sériques est essentielle. <u>Patients sous dialyse péritonéale</u> Ce type de dialyse est beaucoup moins efficace, seuls 30 % d'une dose donnée pouvant être extraits en 12 heures.										

	Ce type de dialyse est beaucoup moins efficace, seuls 30 % d'une dose donnée pouvant être extraits en 12 heures. Administration quotidienne unique : Dans les situations cliniques où le volume de distribution est augmenté, la première dose, la dose de charge, sera comprise entre 20 et 30 mg/kg et devra ensuite être ajustée en fonction de la Cmax. <u>Patients âgés</u> Ils peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus faibles que les jeunes adultes afin d'obtenir une concentration thérapeutique dans le plasma. L'amikacine est excrétée par voie rénale. La fonction rénale doit être évaluée dès que possible et le dosage doit être ajusté si nécessaire. <u>Patients obèses</u> L'amikacine se diffuse mal dans les tissus adipeux. La dose appropriée peut être calculée en se basant sur le poids corporel idéal estimé du patient et en ajoutant 40 % de l'excédent afin de déterminer la dose en mg/kg. La dose doit être ajustée en fonction des résultats de la surveillance de la concentration plasmatique. La dose maximale de 1,5 g par jour ne doit pas être dépassée. La durée du traitement doit être limitée à 7 à 10 jours. Chez les patients obèses, il est recommandé de calculer la dose sur la base de la masse sèche. Formule pour le calcul du poids à prendre en compte pour déterminer la posologie chez les patients obèses (P1) : $P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$ PI = poids idéal PA = poids actuel	<u>Administration quotidienne unique</u> Dans les situations cliniques où le volume de distribution est augmenté, la première dose, la dose de charge, sera comprise entre 20 et 30 mg/kg et devra ensuite être ajustée en fonction de la Cmax. <u>Patients âgés</u> Ils peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus faibles que les adultes plus jeunes afin d'atteindre la concentration thérapeutique dans le plasma. <u>Patients obèses</u> L'amikacine se diffuse mal dans les tissus adipeux. La dose appropriée peut être calculée en se basant sur le poids corporel idéal estimé du patient et en ajoutant 40 % de l'excédent afin de déterminer la dose en mg/kg. La dose maximale de 1,5 g par jour ne doit pas être dépassée. Chez les patients obèses, il est recommandé de calculer la dose sur la base de la masse ajustée. Formule pour le calcul du poids à prendre en compte pour déterminer la posologie chez les patients obèses (P1) : $P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$ PI = poids idéal PA = poids actuel La dose maximale de 1,5 g par jour ne doit pas être dépassée. <u>Patients atteints d'ascite</u> Des doses plus élevées doivent être administrées afin d'obtenir une concentration sérique adéquate, compte tenu de la distribution
--	---	--

	<u>Patients atteints d'ascite</u> Des doses plus élevées doivent être administrées afin d'obtenir une concentration sérique adéquate, compte tenu de la distribution relativement plus importante dans le compartiment liquidien extracellulaire. Mode d'administration Voie intraveineuse. La durée de perfusion idéale chez l'adulte est de 30 minutes mais peut être allongée jusqu'à 60 minutes. Chez les patients pédiatriques, la solution doit normalement être administrée sur une durée de 30 à 60 minutes. Chez les nourrissons, le contenu du flacon sera administré en 1 à 2 heures.	relativement plus importante dans le compartiment liquidien extracellulaire. Mode d'administration Voie intraveineuse. La durée de perfusion idéale chez l'adulte est de 30 minutes mais peut être allongée jusqu'à 60 minutes. Chez les patients pédiatriques, la solution doit normalement être perfusée sur une durée de 30 à 60 minutes. Chez les nourrissons, le contenu du flacon sera perfusé en 1 à 2 heures. Cette solution est une formulation prête à l'emploi qui ne doit pas être diluée avant l'administration et est destinée à un usage unique.
4.3. Contre-indications	Hypersensibilité à l'amikacine, à d'autres aminoglycosides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques sévères aux aminoglycosides peuvent contre-indiquer l'utilisation de tout aminoglycoside en raison des allergies croisées connues aux médicaments de cette classe. Myasthénie grave	Hypersensibilité à l'amikacine ou à d'autres aminoglycosides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques sévères aux aminoglycosides peuvent contre-indiquer l'utilisation de tout aminoglycoside en raison des allergies croisées connues aux médicaments de cette classe.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	La prudence s'impose lors de l'administration à des patients souffrant : - d'insuffisance rénale, - de dommages auditifs ou vestibulaires ou, - de troubles neuromusculaires (par ex : myasthénie grave, parkinson, car la faiblesse musculaire peut être aggravée en raison du potentiel effet curarisant des aminoglycosides sur la jonction neuromusculaire), - chez les patients traités par un autre aminoglycoside juste avant l'amikacine. Les patients traités par aminoglycosides par voie parentérale doivent être placés sous observation clinique constante en raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité associées à leur utilisation.	La prudence s'impose lors de l'administration à des patients souffrant : - d'insuffisance rénale, - de dommages auditifs ou vestibulaires, - de troubles neuromusculaires (par ex : myasthénie grave, syndromes parkinsoniens, car la faiblesse musculaire peut être aggravée en raison du potentiel effet curarisant des aminoglycosides sur la jonction neuromusculaire), - chez les patients traités par un autre aminoglycoside immédiatement avant l'amikacine. Les patients traités par aminoglycosides par voie parentérale doivent être placés sous observation clinique étroite en raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité potentielles associées à leur utilisation. Les effets toxiques des aminoglycosides, y compris l'amikacine, sont plus fréquents chez les patients insuffisants rénaux, si des

	Les effets toxiques des aminoglycosides, y compris l'amikacine, sont plus fréquents chez les patients insuffisants rénaux, si les doses administrées sont supérieures aux doses recommandées et si la durée de traitement recommandée est dépassée. La sécurité du traitement pendant une période de plus de 14 jours n'a pas été établie. Un âge avancé et une déshydratation accroissent également le risque de toxicité des aminoglycosides. Les doses quotidiennes doivent être réduites et/ou l'intervalle entre les doses doit être allongé en cas de signes de troubles rénaux tels que: cylindrurie, présence de leucocytes ou d'érythrocytes, albuminurie, diminution de la clairance de la créatinine, hypodensité, hyperazotémie, élévation de la créatinine sérique et oligurie. Le traitement doit être interrompu si l'azotémie augmente ou si le volume des urines diminue progressivement. Le traitement par amikacine doit être arrêté si des acouphènes ou une perte d'audition subjective apparaissent ou si les audiogrammes de suivi montrent une perte significative de la détection des hautes fréquences. Durant le traitement, le patient doit être bien hydraté. En outre, la fonction rénale doit être évaluée au début du traitement, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La fonction rénale doit également être surveillée attentivement pendant le traitement, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de procéder à des examens audiométriques répétés, particulièrement chez les patients à haut risque. Il est conseillé de contrôler la concentration sérique d'amikacine deux fois par semaine, si possible, afin d'éviter qu'elle n'atteigne un niveau élevé potentiellement toxique (voir rubrique 4.2). L'administration d'aminoglycosides à des patients souffrant d'une maladie neuromusculaire (maladie de Parkinson, par exemple) requiert la plus grande prudence car les aminoglycosides exercent sur la plaque neuromusculaire une action similaire à celle du curare et peuvent par conséquent aggraver la faiblesse musculaire. Appliqués localement dans le cadre d'une procédure chirurgicale, les aminoglycosides sont absorbés rapidement et presque complètement (sauf par la vessie). Des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès à cause d'un blocage neuromusculaire ont été signalés lors de l'irrigation du champ	doses élevées sont administrées et si la durée de traitement est prolongée. La sécurité du traitement pendant une période de plus de 14 jours n'a pas été établie. Un âge avancé et une déshydratation accroissent également le risque de toxicité des aminoglycosides.
--	---	--

	opérateur par des préparations à base d'aminoglycosides (quelle que soit la quantité). <u>Neuro/Ototoxicité</u> La neurotoxicité, qui se présente sous la forme d'une ototoxicité vestibulaire et/ou bilatérale, peut survenir chez les patients traités par aminoglycosides. Le risque d'ototoxicité induite par les aminoglycosides est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux ou chez ceux dont le traitement est prolongé au-delà de 5 à 7 jours, même les patients sains. Une perte significative de la détection des hautes fréquences est généralement le premier signe d'ototoxicité et ne peut être détectée que par un audiogramme. Les patients peuvent souffrir de vertiges, signe d'une atteinte vestibulaire. Engourdissements, picotements, contractions musculaires et convulsions sont d'autres manifestations de la neurotoxicité. Les patients développant des troubles cochléaires ou vestibulaires peuvent ne présenter aucun symptôme au cours du traitement les prévenant du développement d'une toxicité du huitième nerf et d'une surdité bilatérale partielle ou totale irréversible, ou de vertiges handicapants susceptibles de survenir à l'arrêt du traitement. Voir également rubrique 4.8. L'ototoxicité induite par les aminoglycosides est généralement irréversible. <u>Toxicité neuromusculaire</u> Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés à la suite d'une injection parentérale, d'une instillation topique (dans le cas d'une irrigation orthopédique et abdominale ou dans le traitement local de l'empyème) et à la suite de l'utilisation d'aminoglycosides par voie orale. La possibilité de paralysie respiratoire doit être prise en compte en cas d'administration d'aminoglycosides, quel que soit la voie d'administration, surtout chez les patients recevant simultanément un traitement médicamenteux exerçant des blocages neuromusculaires. Voir également rubrique 4.5.	<u>Neuro/Ototoxicité</u> La neurotoxicité, qui se présente sous la forme d'une ototoxicité vestibulaire et/ou bilatérale, peut survenir chez les patients traités par aminoglycosides. Le risque d'ototoxicité induite par les aminoglycosides est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux ou chez ceux dont le traitement est prolongé au-delà de 5 à 7 jours, même chez les patients sains. Une perte significative de la détection des hautes fréquences est généralement le premier signe d'ototoxicité et ne peut être détectée que par un audiogramme. Les patients peuvent souffrir de vertiges, signe d'une atteinte vestibulaire. Engourdissements, picotements, contractions musculaires et convulsions sont d'autres manifestations de la neurotoxicité. Les patients développant des troubles cochléaires ou vestibulaires peuvent ne présenter aucun symptôme au cours du traitement les prévenant du développement d'une toxicité du huitième nerf et d'une surdité bilatérale partielle ou totale irréversible, ou de vertiges handicapants susceptibles de survenir après l'arrêt du traitement. Voir
--	--	---

	En cas de blocage neuromusculaire, les sels calciques peuvent permettre de supprimer la paralysie respiratoire mais une assistance respiratoire artificielle peut s'avérer nécessaire. Un blocage neuromusculaire et une paralysie musculaire ont été observés chez les animaux ayant reçu des doses élevées d'amikacine. <u>Toxicité rénale</u> Les aminoglycosides sont potentiellement néphrotoxiques. La toxicité rénale est indépendante du plasma prélevé lors du pic (Cmax). Le risque de néphrotoxicité est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux recevant des doses élevées ou dont le traitement est prolongé. Les patients doivent être bien hydratés pendant le traitement et la fonction rénale doit être évaluée à l'aide des méthodes traditionnelles avant de débiter le traitement. Elle doit également être vérifiée quotidiennement pendant le traitement. Voir rubrique 4.2. Les doses quotidiennes doivent être réduites et/ou l'intervalle entre les doses doit être allongé en cas de signes de troubles rénaux tels que: cylindrurie, présence de leucocytes ou d'érythrocytes, albuminurie, diminution de la clairance de la créatinine, diminution de la gravité spécifique de l'urine, hyperazotémie, augmentation de l'azote uréique sanguin, élévation de la créatinine sérique et oligurie. Le traitement doit être interrompu si l'azotémie augmente ou si le volume des urines diminue progressivement. <u>Suivi du patient</u> La fonction rénale et celle du huitième nerf crânien doivent être soigneusement contrôlées, notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale suspectée ou confirmée au début du traitement mais également chez ceux dont la fonction rénale est normale initialement mais qui présentent des signes d'insuffisance rénale au cours du traitement. Les concentrations sériques d'amikacine doivent être contrôlées quand cela est possible pour assurer des taux adéquats et éviter d'atteindre des taux potentiellement toxiques. Les urines doivent être examinées en vue de déceler une diminution de la gravité spécifique de l'urine, une augmentation de l'excrétion protéique, et la présence	également rubrique 4.8. L'ototoxicité induite par les aminoglycosides est généralement irréversible. <u>Toxicité neuromusculaire</u> Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés à la suite d'une injection parentérale, d'une instillation topique (dans le cas d'une irrigation orthopédique et abdominale ou dans le traitement local de l'empyème) et à la suite de l'utilisation d'aminoglycosides par voie orale. La possibilité de paralysie respiratoire doit être prise en compte en cas d'administration d'aminoglycosides, quel que soit la voie d'administration, surtout chez les patients recevant simultanément un traitement médicamenteux exerçant des blocages neuromusculaires. Voir également rubrique 4.5. En cas de blocage neuromusculaire, les sels calciques peuvent permettre de supprimer la paralysie respiratoire mais une assistance respiratoire artificielle peut s'avérer nécessaire. Un blocage neuromusculaire et une paralysie musculaire ont été démontrés chez les animaux de laboratoire ayant reçu des doses élevées d'amikacine. <u>Toxicité rénale</u> Les aminoglycosides sont potentiellement néphrotoxiques. La toxicité rénale est indépendante du plasma obtenu au pic (Cmax). Le risque de néphrotoxicité est plus élevé chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux recevant des doses élevées ou dont le traitement est prolongé. Les patients doivent être bien hydratés pendant le traitement et la fonction rénale doit être évaluée à l'aide des méthodes traditionnelles avant de débiter le traitement. Elle doit également être vérifiée quotidiennement pendant le traitement. Voir rubrique 4.2. Les doses quotidiennes doivent être réduites et/ou l'intervalle entre les doses doit être allongé en cas de signes de troubles rénaux tels que : cylindrurie, présence de leucocytes ou d'érythrocytes, albuminurie, diminution de la clairance de la créatinine, diminution de la densité de l'urine, hyperazotémie, augmentation de l'azote uréique sanguin, élévation de la créatinine sérique et oligurie. Le traitement doit être interrompu si l'azotémie augmente ou si le volume des urines diminue progressivement.
--	---	--

de cellules ou de cylindres urinaires. L'azote uréique sanguin, la créatinine sérique et la clairance de la créatinine doivent être régulièrement mesurés. Si possible, des audiogrammes en série doivent être effectués chez les patients suffisamment âgés pour être testés, particulièrement chez les patients à haut risque. La preuve d'une ototoxicité (étourdissements, vertiges, acouphènes, **grondements** dans les oreilles et perte d'audition) ou ~~de~~ néphrotoxicité nécessite l'arrêt du médicament ou un ajustement de la dose. Voir rubrique 4.8.

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

Comme avec d'autres antibiotiques, le recours à l'amikacine peut entraîner la **surcroissance** d'organismes résistants. Si cela se produit, un traitement approprié devra être initié. Appliqués localement dans le cadre d'une procédure chirurgicale, les aminoglycosides sont absorbés rapidement et presque complètement (**sauf par** la vessie). Des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès ont été signalés à la suite d'un blocage neuromusculaire lié à l'irrigation du champ opératoire avec des préparations à base d'aminoglycosides (quelle que soit la surface).

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

Patients âgés

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

Usage **Patients** pédiatriques

Suivi du patient

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

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

Comme avec d'autres antibiotiques, le recours à l'amikacine peut entraîner la **prolifération** d'organismes résistants. Si cela se produit, un traitement approprié devra être initié. Appliqués localement dans le cadre d'une procédure chirurgicale, les aminoglycosides sont absorbés rapidement et presque complètement (**à l'exception de** la vessie). Des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès ont été signalés à la suite d'un blocage neuromusculaire lié à l'irrigation du champ opératoire avec des préparations à base d'aminoglycosides (quelle que soit la surface).

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

Patients âgés

	Les aminoglycosides doivent être utilisés avec prudence chez les prématurés et les nouveau-nés, en raison de l'immaturité rénale de ces patients qui allonge la demi-vie sérique de ces médicaments <u>Avertissements/précautions spécifiques relatifs aux excipients</u> Ces médicaments contiennent 15 mmol (soit 354 mg) de sodium pour 100 ml de solution. Cet élément doit être pris en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sodium. <u>Interférences avec les tests de laboratoire</u> Les tests de la créatinine sérique peuvent donner des valeurs faussement élevées quand les céphalosporines sont administrées de façon concomitante. L'inactivation mutuelle de l'amikacine et des bêta-lactamines peut se poursuivre dans les échantillons (par ex : sérum, liquide céphalo-rachidien, etc.) prélevés en vue de tester les aminoglycosides, aboutissant ainsi à des résultats incorrects. Les échantillons doivent donc être soit immédiatement analysés après prélèvement, soit réfrigérés ou encore l'antibiotique bêta-lactamine doit être inactivé par l'ajout de bêta-lactamase. L'inactivation de l'aminoglycoside n'est cliniquement pertinente que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë.	Les patients âgés peuvent souffrir d'insuffisance rénale susceptible de passer inaperçue lors des tests de dépistage de routine comme l'azote uréique sanguin ou la créatinine sérique. Une détermination de la clairance de la créatinine peut s'avérer plus utile. Le contrôle de la fonction rénale chez les patients âgés au cours du traitement par aminoglycosides est particulièrement important. <u>Patients pédiatriques</u> Les aminoglycosides doivent être utilisés avec prudence chez les prématurés et les nouveau-nés, en raison de l'immaturité rénale de ces patients qui allonge la demi-vie sérique de ces médicaments. <u>Avertissements/précautions spécifiques relatifs aux excipients</u> Ce médicament contient 354 mg de sodium par flacon de 100 ml, équivalent à 17,7% de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. <u>Interférences avec les tests de laboratoire</u> Les dosages de la créatinine sérique peuvent donner des valeurs faussement élevées quand les céphalosporines sont administrées de façon concomitante. L'inactivation mutuelle de l'amikacine et des bêta-lactamines peut se poursuivre dans les échantillons (par ex : sérum, liquide céphalo-rachidien, etc.) prélevés en vue de doser les aminoglycosides, aboutissant ainsi à des résultats incorrects. Les échantillons doivent donc être soit immédiatement analysés après prélèvement, soit réfrigérés ou encore l'antibiotique bêta-lactamine doit être inactivé par l'ajout de bêta-lactamase. L'inactivation de l'aminoglycoside n'est cliniquement pertinente que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Une association avec des antibiotiques bêta-lactames crée un effet antibactérien synergique. <u>Antibiotiques bêta-lactames</u> Une réduction de l'activité sérique peut survenir lorsque des médicaments de la famille des aminoglycosides ou de la pénicilline sont administrés simultanément à l'amikacine in vivo par des voies d'administration séparées.	<u>Antibiotiques bêta-lactames</u> Une réduction de l'activité sérique peut survenir lorsque des médicaments de la famille des aminoglycosides ou de la pénicilline sont administrés simultanément à l'amikacine in vivo par des voies d'administration séparées.

Autres substances neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques

L'administration concomitante ou subséquente ~~et l'administration~~ systémique ou locale d'autres substances ototoxiques ou néphrotoxiques doivent être évitées en raison des effets additionnels possibles.

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

- **Autres aminoglycosides** par voie parentérale (par ex : ~~la~~ **kanamycine, la paromomycine**)
- Autres produits chimiothérapeutiques anti-infectieux, comme ~~la~~ **bacitracine, amphotéricine B, céphalosporines (céphaloridine), vancomycine, kanamycine, paromycine, polymyxines (polymyxine B, colistine), viomycine.**
- **Cytostatiques à base de platine:** carboplatine (à haute dose), cisplatine, oxaliplatine (particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante).
- **Immunosuppresseurs:** ciclosporine, tacrolimus.
- **Diurétiques à action rapide**, comme ~~le~~ **furosémide ou acide éthacrynique (ototoxicité intrinsèque potentielle, toxicité additionnelle des aminoglycosides peut être obtenue à cause de l'effet de déshydratation des diurétiques et une élévation de la concentration des aminoglycosides dans le sérum et les tissus). Une surdité irréversible peut en résulter. Lorsque l'amikacine est associée à un agent potentiellement néphrotoxique ou ototoxique, les fonctions auditive et rénale doivent être surveillées de très près. En cas d'utilisation concomitante avec un diurétique à action rapide, l'hydratation du patient doit être contrôlée.**
- **Amikacine/anesthésie au méthoxyflurane**
Les aminoglycosides peuvent accroître les effets néfastes du méthoxyflurane sur les reins. En cas d'usage simultané, des neuropathies extrêmement sévères sont possibles.

Lorsque l'amikacine est associée à un agent potentiellement néphrotoxique ou ototoxique, les fonctions auditive et rénale

Autres substances neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques

L'administration concomitante ou subséquente, **à la fois** systémique ou locale, d'autres substances **neurotoxiques**, ototoxiques ou néphrotoxiques doivent être évitées en raison des effets additionnels possibles.

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

- **Autres aminoglycosides** par voie parentérale (par ex : kanamycine, paromomycine).
- **Autres produits chimiothérapeutiques anti-infectieux**, comme bacitracine, amphotéricine B, céphalosporines (céphaloridine), vancomycine, polymyxines (polymyxine B, colistine), viomycine.
- **Cytostatiques à base de platine** : carboplatine (à haute dose), cisplatine, oxaliplatine (particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante).
- **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus.
- **Diurétiques à action rapide**, comme furosémide ou acide éthacrynique (ototoxicité intrinsèque potentielle, toxicité additionnelle des aminoglycosides peut être **accrue** à cause de l'effet de déshydratation des diurétiques et une élévation de la concentration des aminoglycosides dans le sérum et les tissus).
- **Amikacine/anesthésie au méthoxyflurane**
Les aminoglycosides peuvent accroître les effets néfastes du méthoxyflurane sur les reins. En cas d'usage simultané, des neuropathies extrêmement sévères sont possibles.

Lorsque l'amikacine est associée à un agent potentiellement néphrotoxique ou ototoxique, les fonctions auditive et rénale doivent

	doivent être surveillées de très près. En cas d'utilisation concomitante avec un diurétique à action rapide, l'hydratation du patient doit être contrôlée. <u>Amikacine/myorelaxants et autres substances ayant un effet neuromusculaire</u> En cas de traitement concomitant par amikacine et un myorelaxant (d-tubocurarine, par exemple), des agents curarisants, la toxine botulique, des antibiotiques de type polymyxine, de la procainamide, de grandes quantités de sang citraté ou une anesthésie par inhalation (halothane, par exemple), il faut s'attendre à ce que le blocage musculaire induit par ces produits soit accru. (par ex : succinylcholine, décaméthonium, atracurium, rocuronium, vancuronium), de grandes quantités de sang citraté ou un anesthésique, il faut s'attendre à ce que le blocage musculaire induit par ces produits soit accru et entraîne éventuellement une paralysie respiratoire. En cas de chirurgie, l'anesthésiste doit être informé de l'administration de ce médicament au patient. Une injection de sels de calcium peut faire disparaître le blocage neuromusculaire dû aux aminoglycosides (voir rubrique 4.9). <u>Indométacine</u> Chez les nouveau-nés, l'indométacine peut accroître la concentration d'amikacine dans le plasma. <u>Bisphosphonates</u> Le risque d'hypocalcémie est accru quand les aminoglycosides sont administrés avec des bisphosphonates.	être surveillées de très près. En cas d'utilisation concomitante avec un diurétique à action rapide, l'hydratation du patient doit être contrôlée. <u>Amikacine/myorelaxants et autres substances ayant un effet neuromusculaire</u> En cas de traitement concomitant par amikacine et un myorelaxant (par ex : succinylcholine, décaméthonium, atracurium, rocuronium, vancuronium), de grandes quantités de sang citraté ou un anesthésique, il faut s'attendre à ce que le blocage musculaire induit par ces produits soit accru et puisse conduire à une paralysie respiratoire. En cas de chirurgie, l'anesthésiste doit être informé de l'administration de ce médicament au patient. Une injection de sels de calcium peut faire disparaître le blocage neuromusculaire dû aux aminoglycosides (voir rubrique 4.9). <u>Indométacine</u> Chez les nouveau-nés, l'indométacine peut accroître la concentration d'amikacine dans le plasma. <u>Bisphosphonates</u> Le risque d'hypocalcémie est accru quand les aminoglycosides sont administrés avec des bisphosphonates.
--	---	---

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'éventuelle excrétion de l'amikacine ou ses métabolites dans le lait **humain**. La décision d'interrompre l'allaitement, d'interrompre ou ne pas entamer l'administration d'AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

~~L'amikacine ne doit être administrée aux femmes enceintes et aux nouveau-nés que si le traitement est jugé absolument nécessaire et a lieu sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).~~

Fécondité

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

Grossesse

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

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

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'éventuelle excrétion de l'amikacine ou **de** ses métabolites dans le lait **maternel**. La décision d'interrompre l'allaitement **ou** d'interrompre **l'administration** ou **de** ne pas entamer l'administration d'AMIKACINE B. BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

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

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Des études consacrées aux effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'ont pas été réalisées. En cas d'administration à des patients non hospitalisés, la prudence s'impose lors de la conduite et de l'utilisation de machines, compte tenu des effets indésirables possibles tels que des troubles de l'équilibre (voir rubrique 4.8), pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.	Aucune étude consacrée aux effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'a été réalisée. En cas d'administration à des patients non hospitalisés, la prudence s'impose lors de la conduite et de l'utilisation de machines, compte tenu des effets indésirables possibles tels que des troubles de l'équilibre (voir rubrique 4.8), pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables	Dans certaines conditions, l'amikacine possède des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques. Dans de rares cas, une insuffisance rénale est observée chez les patients traités par amikacine. Elle disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Remarque importante concernant le traitement: L'insuffisance rénale et l'insuffisance auditive dues à des effets neurologiques peuvent en grande partie être évitées grâce à des mesures de précaution. Contrôlez le statut rénal ainsi que l'audition et le sens de l'équilibre avant, pendant et après le traitement. Maintenez une hydratation et une production d'urine adéquates. Surveillez la concentration du médicament dans le sérum chez les patients exposés à un risque particulier et ajustez la posologie en fonction (voir rubrique 4.2). Tous les aminoglycosides peuvent potentiellement induire une ototoxicité, une néphrotoxicité et un blocage neuromusculaire. Ces toxicités surviennent plus souvent chez les patients insuffisants rénaux, chez les patients traités par d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques, et chez les patients traités sur de longues périodes et/ou avec des doses supérieures aux recommandations (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables considérés comme pouvant au moins être liés au traitement sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. La terminologie suivante a été utilisée afin de classer la survenue des effets indésirables:	Tous les aminoglycosides peuvent potentiellement induire une ototoxicité, une néphrotoxicité et un blocage neuromusculaire. Ces toxicités surviennent plus souvent chez les patients insuffisants rénaux, chez les patients traités par d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques, et chez les patients traités sur de longues périodes et/ou avec des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.4).

	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 pas être estimée sur la base des données disponibles)	Les effets indésirables considérés comme pouvant au moins être liés au traitement sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence absolue.
--	--	--

	Infections et infestations :		Très fréquent (≥ 1/10)
	Rare — Peu fréquent :	Surinfection ou colonisation par des bactéries résistantes ou des levures ^a (par des champignons de type levure ou des germes résistants)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) Très rare (<1/10 000)
	Affections hématologiques et du système lymphatique :		Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
	Rare:	Anémie, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, éosinophilie	Pour plus de détails sur les effets indésirables spécifiques indexés avec ^a ou ^b , voir section 4.8
	Affections du système immunitaire :		
	Rare: Très rare: Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité Choc anaphylactique (cas isolés) Réactions anaphylactiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes), manifestations d'hypersensibilité, voir également les rubriques « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » et	

Affections vasculaires :					
Rare :	Hypotension				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :			Troubles du métabolisme et de la nutrition :		
Rare: Fréquence indéterminée :	Apnée, bronchospasme, dépression de la fonction respiratoire ⁴		Rare :	Hypomagnésémie	
Très rare :	Paralysie respiratoire ⁴ (cas isolés)		Affections du système nerveux :		
			Peu fréquent :	Etourdissements ^a , vertiges ^a	
			Rare :	Céphalée, paresthésie ^a , tremblements ^a , troubles de l'équilibre ^a	
Affections gastro-intestinales :			Fréquence indéterminée :	Paralysie ^a	
Peu fréquent :	Nausées [‡] , Vomissements				
Rare:	Vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :			Affections oculaires :		
Peu fréquent :	Rash		Rare :	Cécité ^b , infarctus rétinien ^b	
Rare:	Rash, exanthème, Prurit, urticaire (réactions d'hypersensibilité)		Affections de l'oreille et du labyrinthe :		
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :			Rare :	Acouphènes ^a , hypoacousie ^a	
Rare :	Arthralgie, contractions musculaires		Fréquence indéterminée :	Surdité ^a , surdité neurosensorielle ^a	
Très rare:	Blocage neuromusculaire				
Affections du rein et des voies urinaires :			Affections vasculaires :		
			Rare :	Hypotension	

	Peu fréquent :	Atteinte des tubules rénaux, insuffisance rénale		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
	Rare :	Oligurie ^a , augmentation de la créatinine sanguine ^a , albuminurie ^a , azotémie ^a , hématies dans les urines ^a , leucocytes dans les urines ^a		Fréquence indéterminée :	Apnée, bronchospasme
	Très rare :	Néphropathie toxique, insuffisance rénale aiguë, cellules dans les urines ^a		Très rare :	Paralysie respiratoire (cas isolés)
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			Affections gastro-intestinales :	
	Rare :	Fièvre médicamenteuse, Pyrexie		Peu fréquent :	Nausées, Vomissements
				Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
				Peu fréquent :	Rash
				Rare :	Prurit, urticaire
				Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	
				Rare :	Arthralgie, contractions musculaires
				Affections du rein et des voies urinaires :	
				Peu fréquent :	Atteinte des tubules rénaux

Information sur les effets indésirables particuliers :

^a Voir section 4.4

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

Les modifications de la fonction rénale sont généralement réversibles à l'arrêt du médicament. Les effets toxiques sur le huitième

nerf crânien peuvent entraîner une perte d'audition, une perte d'équilibre, ou les deux. L'amikacine touche principalement la fonction auditive. Les dommages cochléaires comprennent la perte significative de la détection des hautes fréquences et surviennent généralement avant que la perte d'audition clinique ne puisse être détectée par les tests audiométriques (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires sur certains effets indésirables

~~(¹) Ces effets ont été constatés particulièrement en cas de dépassement de la posologie recommandée, lors de traitements de plus de 10 jours ou lorsque la dose n'a pas été réduite de manière appropriée chez les patients insuffisants rénaux. Les premiers symptômes de troubles vestibulaires sont des étourdissements, des nausées et des vomissements. L'examen clinique révèle souvent un nystagmus. Les troubles vestibulaires sont presque toujours réversibles. Les premiers symptômes d'un dysfonctionnement cochléaire incluent souvent une baisse de la perception des hautes fréquences (≥ 4.000 Hertz), qui précède la perte de l'audition et que seule une audiométrie permet de détecter.~~

~~(²) L'atteinte des tubules rénaux avec insuffisance rénale est également un effet indésirable peu fréquent. Le mécanisme de l'atteinte~~

Rare :	Oligurie ^a , augmentation de la créatinine sanguine ^a , albuminurie ^a , azotémie ^a , hématies dans les urines ^a , leucocytes dans les urines ^a
Fréquence indéterminée :	Néphropathie toxique, insuffisance rénale aiguë, cellules dans les urines ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Rare :	Pyrexie

Information sur les effets indésirables particuliers :

^a Voir section 4.4

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

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

	rénale implique une accumulation dans les lysosomes, une inhibition des phospholipases et une nécrose des cellules tubulaires après une administration répétée d'amikacine. L'administration de la dose une fois par jour peut réduire le risque de néphrotoxicité. L'atteinte rénale est réversible à des degrés divers mais exacerbe le risque d'un processus d'accumulation qui peut provoquer ou renforcer des effets ototoxiques. Une élévation de la concentration de créatinine dans le sérum, la présence d'albumine, de globules rouges et blancs ou de cylindres dans l'urine, une urémie et une oligurie sont possibles. (³) Les effets indésirables rares sont des réactions d'hypersensibilité telles qu'un exanthème, des démangeaisons, une urticaire et une fièvre médicamenteuse. (⁴) Dans de rares cas, si la perfusion intraveineuse du médicament est trop rapide, la fonction respiratoire peut subir une dépression sévère. Dans des cas isolés, il peut en résulter une paralysie respiratoire. Le risque existe également lorsque l'amikacine est administrée en association avec un anesthésique et des myorelaxants (voir rubrique 4.5). <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.	<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.
--	---	--

4.9. Surdosage	Un surdosage peut entraîner une néphrotoxicité, une ototoxicité ou un effet curarisant (blocage musculaire). Traitement En cas de surdosage ou de réaction toxique, la perfusion d'amikacine doit être interrompue et une diurèse forcée peut être appliquée afin d'accélérer l'élimination de l'amikacine du sang. Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse peut favoriser l'élimination de l'amikacine qui s'est accumulée dans le sang. L'hémodialyse est plus efficace que la dialyse péritonéale pour éliminer l'amikacine du sang. L'hémofiltration artérioveineuse continue peut également favoriser l'élimination de l'amikacine qui s'est accumulée dans le sang. Chez le nouveau-né, une exsanguino-transfusion peut être envisagée, cependant le conseil d'un expert peut être demandé avant qu'une telle mesure soit mise en œuvre. Un blocage neuromusculaire avec arrêt respiratoire nécessite un traitement approprié, comprenant l'application de calcium ionisé (par ex : gluconate ou lactobionate en solution à 10 ou 20 %). En cas de paralysie respiratoire, une ventilation artificielle peut être nécessaire. Les sels de calcium sont indiqués afin de neutraliser l'effet curarisant. En cas de paralysie respiratoire, une ventilation artificielle peut être nécessaire.	Un surdosage peut entraîner une néphrotoxicité, une ototoxicité ou un effet curarisant (blocage neuromusculaire). Traitement En cas de surdosage ou de réaction toxique, la perfusion d'amikacine doit être interrompue et une dialyse péritonéale ou une hémodialyse peuvent être pratiquées afin d'accélérer l'élimination de l'amikacine du sang. L'hémofiltration artérioveineuse continue peut également favoriser l'élimination de l'amikacine qui s'est accumulée dans le sang. Chez le nouveau-né, une exsanguino-transfusion peut être envisagée, cependant le conseil d'un expert doit être demandé avant qu'une telle mesure ne soit mise en œuvre. Un blocage neuromusculaire avec arrêt respiratoire nécessite un traitement approprié, comprenant l'application de calcium ionisé (par ex : gluconate ou lactobionate en solution à 10 ou 20 %). En cas de paralysie respiratoire, une ventilation artificielle peut être nécessaire.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique : autres aminoglycosides, code ATC : J01GB06 L'amikacine est un antibiotique aminoglycoside semi-synthétique dérivé de la kanamycine. Elle est obtenue par acylation avec un acide amino-hydroxybutyrique au niveau du groupe aminé C-1 de la fraction 2-déoxystreptamine. Mode Mécanisme d'action L'amikacine agit en inhibant la synthèse des protéines au niveau du ribosome bactérien grâce à une interaction avec l'ARN ribosomique, laquelle entraîne une inhibition de la traduction chez	Classe pharmacothérapeutique : autres aminoglycosides, code ATC : J01GB06 L'amikacine est un antibiotique aminoglycoside semi-synthétique dérivé de la kanamycine. Elle est obtenue par acylation avec un acide amino-hydroxybutyrique au niveau du groupe aminé C-1 de la fraction 2-déoxystreptamine. Mécanisme d'action L'amikacine agit en inhibant la synthèse des protéines au niveau du ribosome bactérien grâce à une interaction avec l'ARN ribosomique,

les micro-organismes sensibles. Il en résulte une action bactéricide. <u>Lien PG/PD pharmacocinétiques / pharmacodynamiques</u> Le principal paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique PG/PD permettant de prédire l'effet bactéricide de l'amikacine est le rapport de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène concerné. Un ratio C_{max}/CMI de 8:1 ou 10:1 est considéré comme permettant l'élimination efficace des bactéries et la prévention d'une nouvelle prolifération bactérienne. L'amikacine a démontré un effet post-antibiotique <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. L'effet post-antibiotique permet d'allonger l'intervalle de dosage sans perte d'efficacité contre la plupart des bacilles Gram-négatifs. <u>Mécanisme(s) de résistance</u> Une résistance à l'amikacine peut résulter des mécanismes suivants : Inactivation enzymatique : la modification enzymatique des molécules de l'aminoglycoside est le mécanisme de résistance le plus courant. Elle est médiée par des acétyltransférases, des phosphotransférases ou des nucléotidyltransférases, qui sont généralement codés par des plasmides. L'amikacine a démontré une efficacité contre de nombreuses souches résistantes aux aminoglycosides, en raison de sa capacité à résister à une dégradation par des enzymes qui inactivent les aminoglycosides. Pénétration réduite et efflux actif : ces mécanismes de résistance sont observés chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Des données récentes indiquent l'émergence de mécanismes de résistance similaires chez <i>Acinetobacter</i> spp. Altération de la structure cible : occasionnellement, des modifications à l'intérieur des ribosomes sont identifiées comme la cause de la résistance. L'apparition d'une résistance durant le traitement est peu fréquente.	laquelle entraîne une inhibition de la traduction chez les micro-organismes sensibles. Il en résulte une action bactéricide. <u>Liens pharmacocinétiques/pharmacodynamiques</u> Le principal paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique permettant de prédire l'effet bactéricide de l'amikacine est le rapport de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène concerné. Un ratio C_{max}/CMI de 8:1 ou 10:1 est considéré comme permettant l'élimination efficace des bactéries et la prévention d'une nouvelle prolifération bactérienne. L'amikacine a démontré un effet post-antibiotique <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. L'effet post-antibiotique permet d'allonger l'intervalle de dosage sans perte d'efficacité contre la plupart des bacilles Gram-négatifs. <u>Mécanisme(s) de résistance</u> Une résistance à l'amikacine peut résulter des mécanismes suivants : • Inactivation enzymatique : la modification enzymatique des molécules de l'aminoglycoside est le mécanisme de résistance le plus courant. Elle est médiée par des acétyltransférases, des phosphotransférases ou des nucléotidyltransférases, qui sont généralement codés par des plasmides. L'amikacine a démontré une efficacité contre de nombreuses souches résistantes aux aminoglycosides, en raison de sa capacité à résister à une dégradation par des enzymes qui inactivent les aminoglycosides. • Pénétration réduite et efflux actif : ces mécanismes de résistance sont observés chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Des données récentes indiquent l'émergence de mécanismes de résistance similaires chez <i>Acinetobacter</i> spp. • Altération de la structure cible : occasionnellement, des modifications à l'intérieur des ribosomes sont identifiées comme la cause de la résistance. Une résistance croisée partielle entre l'amikacine et d'autres antibiotiques aminoglycosides est possible. <u>Efficacité et sécurité clinique</u> <u>Valeurs critiques</u> D'après EUCAST, les valeurs limites suivantes sont d'application en ce qui concerne l'amikacine :
---	---

Une résistance croisée partielle entre l'amikacine et d'autres antibiotiques aminoglycosides est possible.

Efficacité et sécurité clinique

Valeurs critiques

D'après EUCAST, les valeurs limites suivantes sont d'application en ce qui concerne l'amikacine :

Micro-organisme	Valeurs critiques d'EUCAST (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ;	8	16
<i>Pseudomonas</i> ,	8	16
<i>Acinetobacter</i>		
et		
<i>Staphylococcus</i>		
Valeurs critiques non liées à une espèce * ¹		

* Se basent essentiellement sur la pharmacocinétique sérique.

¹ Les valeurs critiques correspondent à l'administration d'une dose intraveineuse d'amikacine de 15 mg/kg par jour.

Spectre d'activité de l'amikacine

La prévalence de la résistance acquise peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces. Des données locales au sujet de la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, un expert peut être

Micro-organisme	Valeurs critiques d'EUCAST (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ;	8	16
<i>Pseudomonas</i> ,		
<i>Acinetobacter</i>		
et		
<i>Staphylococcus</i>	8	16
Valeurs critiques non liées à une espèce * ¹		
<i>Enterobacteriaceae</i> ;	8	16
<i>Pseudomonas</i> ,		
<i>Acinetobacter</i>		
et		
<i>Staphylococcus</i>	8	16
Valeurs critiques non liées à une espèce * ¹		

* Se basent essentiellement sur la pharmacocinétique sérique.

¹ Les valeurs critiques correspondent à l'administration d'une dose intraveineuse d'amikacine de 15 mg/kg par jour.

Spectre d'activité de l'amikacine

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

consulté lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent est remise en question, tout au moins pour certains types d'infections.

Espèces généralement sensibles
Micro-organismes aérobies Gram-positifs
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)
<i>Staphylococcus à coagulase négative</i> (SCNRM)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
Micro-organismes aérobies Gram-négatifs
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Providencia rettgeri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Salmonella enterica</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Shigella</i> spp.
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Bactéries atypiques
<i>Mycobacterium</i> spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser problème
Micro-organismes aérobies Gram-positifs
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Espèces généralement sensibles
Micro-organismes aérobies Gram-positifs
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
Micro-organismes aérobies Gram-négatifs
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser problème

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

Abréviations :

~~SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline~~

~~SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline~~

~~* Des taux de résistance élevés ($> 50\%$) ont été observés dans une ou plusieurs régions de l'Union européenne.~~

Autres remarques informations

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

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

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

Autres informations

		Les aminoglycosides peuvent être combinés à d'autres antibiotiques afin de lutter contre les cocci Gram-positives.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption</u> <i>Concentrations plasmatiques</i> En cas d'administration orale, l'amikacine n'est pratiquement pas absorbée. Elle ne peut être utilisée que dans le cadre d'une administration parentérale. Le pic sérique est atteint de 1 à 2 heures après la perfusion. La demi-vie sérique varie de 2,2 à 2,4 heures. Une demi-vie plus longue est prévisible chez les patients atteints d'insuffisance rénale ainsi que chez les prématurés et les nouveau-nés. L'administration d'une dose de 7,5 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 38 µg/ml à la fin de la perfusion. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique d'environ 77 µg/ml à la fin de la perfusion, de 47 µg/ml 1 heure après la fin de la perfusion et de 1 µg/ml 12 heures après la fin de la perfusion. Chez les personnes âgées ayant une clairance de la créatinine moyenne de 64 ml/min, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 55 µg/ml à la fin de la perfusion, de 5,4 µg/ml 12 heures après la fin de la perfusion et de 1,3 µg/ml 24 heures après la fin de la perfusion. Lors d'études portant sur des doses multiples, aucun effet d'accumulation n'a été démontré chez les personnes ayant une fonction rénale normale et recevant une dose quotidienne unique de 15 à 20 mg/kg. <u>Distribution</u> Le volume de distribution apparent de l'amikacine est d'environ 24 litres (28 % du poids corporel). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 4 à 10 %.	<u>Absorption</u> <i>Concentrations plasmatiques</i> En cas d'administration orale, l'amikacine n'est pratiquement pas absorbée. Elle ne peut être utilisée que dans le cadre d'une administration parentérale. Le pic sérique est atteint de 1 à 2 heures après la perfusion. La demi-vie sérique varie de 2,2 à 2,4 heures. Une demi-vie plus longue est prévisible chez les patients atteints d'insuffisance rénale ainsi que chez les prématurés ou les nouveau-nés. L'administration d'une dose de 7,5 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 38 µg/ml à la fin de la perfusion. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse continue de 30 minutes entraîne une concentration sérique d'environ 77 µg/ml à la fin de la perfusion, de 47 µg/ml 1 heure après la fin de la perfusion et de 1 µg/ml 12 heures après la fin de la perfusion. Chez les personnes âgées ayant une clairance de la créatinine moyenne de 64 ml/min, l'administration d'une dose de 15 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes entraîne une concentration sérique de 55 µg/ml à la fin de la perfusion, de 5,4 µg/ml 12 heures après la fin de la perfusion et de 1,3 µg/ml 24 heures après la fin de la perfusion. Lors d'études portant sur des doses multiples, aucun effet d'accumulation n'a été démontré chez les personnes ayant une fonction rénale normale et recevant une dose quotidienne unique de 15 à 20 mg/kg. <u>Distribution</u> Le volume de distribution apparent de l'amikacine est d'environ 24 litres (28 % du poids corporel). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 4 à 10 %. Après administration de la dose recommandée, une concentration thérapeutique d'amikacine est présente dans les os, le cœur, la

Après administration de la dose recommandée, une concentration thérapeutique d'amikacine est présente dans les os, le cœur, la vésicule biliaire, les tissus pulmonaires, l'urine, la bile, les sécrétions bronchiques, les expectorations, le liquide interstitiel, le liquide pleural et la synovie. Le produit se diffuse suffisamment dans le liquide des méninges enflammées. Environ 10 à 20 % de la concentration sérique traverse les méninges saines. Ce chiffre peut atteindre 50 % si les méninges sont enflammées. La substance s'accumule dans le cortex rénal et le liquide de l'oreille interne et ne s'élimine que lentement de ces compartiments profonds. L'amikacine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Une concentration atteignant 20 % de celle mesurée chez la mère a été retrouvée dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique. <u>Biotransformation</u> L'amikacine n'est pas métabolisée par le corps humain. <u>Élimination</u> Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la clairance sérique moyenne de l'amikacine est de 100 ml/min tandis que la clairance rénale est de 94 ml/min. L'amikacine est éliminée essentiellement par filtration glomérulaire. La plus grande partie du volume (60 %-82 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 premières heures. Seules de très petites quantités sont excrétées dans la bile. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, 91 % de la dose d'amikacine (I.M.) sont excrétés dans l'urine sous une forme inchangée après 8 heures et 95 % après 24 heures. L'amikacine peut être éliminée à hauteur de 90 % par hémodialyse en 4 heures. L'amikacine peut être éliminée par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Selon la méthode de dialyse employée, 50 % (plage de 29 % à 81 %) ou 40-80 % de la dose administrée sont éliminés respectivement en 4 ou 8 heures.	vésicule biliaire, les tissus pulmonaires, l'urine, la bile, les sécrétions bronchiques, les expectorations, le liquide interstitiel, le liquide pleural et la synovie. Le produit se diffuse suffisamment dans le liquide des méninges enflammées. Environ 10 à 20 % de la concentration sérique traverse les méninges saines. Ce chiffre peut atteindre 50 % si les méninges sont enflammées. La substance s'accumule dans le cortex rénal et le liquide de l'oreille interne et ne s'élimine que lentement de ces compartiments profonds. L'amikacine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Une concentration atteignant 20 % de celle mesurée chez la mère a été retrouvée dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique. <u>Biotransformation</u> L'amikacine n'est pas métabolisée par le corps humain. <u>Élimination</u> Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la clairance sérique moyenne de l'amikacine est de 100 ml/min tandis que la clairance rénale est de 94 ml/min. L'amikacine est éliminée essentiellement par filtration glomérulaire. La plus grande partie du volume (60 %-82 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 premières heures. Seules de très petites quantités sont excrétées dans la bile. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, 91 % de la dose d'amikacine (I.M.) sont excrétés dans l'urine sous une forme inchangée après 8 heures et 95 % après 24 heures. L'amikacine peut être éliminée à hauteur de 90 % par hémodialyse en 4 heures. <u>Patients pédiatriques</u> Des données provenant d'essais cinétiques portant sur des doses quotidiennes différentes montrent que chez les nourrissons bien portants, la concentration de produit dans le liquide cérébro-spinal
---	---

	<u>Patients pédiatriques</u> Des données provenant d'essais cinétiques portant sur des doses quotidiennes différentes montrent que chez les nourrissons bien portants, la concentration de produit dans le liquide cérébro-spinal équivaut à 10 à 20 % environ de la concentration sérique et peut atteindre 50 % en cas de méningite. <u>Administration intraveineuse</u> Chez les nouveau-nés et plus particulièrement les prématurés, l'élimination rénale de l'amikacine est réduite. Lors d'une étude unique chez des nouveau-nés (1 à 6 jours d'âge post-natal), regroupés selon leur poids de naissance (< 2 000, 2 000-3 000 et > 3 000 g), de l'amikacine a été administrée par voie intramusculaire et/ou intraveineuse, à raison de 7,5 mg/kg. Chez les nouveau-nés de plus de 3 000 g, la clairance était de 0,84 ml/min/kg et la demi-vie terminale de 7 heures environ. Dans ce groupe, le volume de distribution initial et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 0,3 ml/kg et 0,5 ml/kg. Dans les groupes de bébés ayant un poids de naissance plus faible, la clairance par kilo était inférieure et la demi-vie plus longue. Un dosage répété toutes les 12 heures dans tous les groupes précités n'a pas mis en évidence d'accumulation après 5 jours.	équivaut à 10 à 20 % environ de la concentration sérique et peut atteindre 50 % en cas de méningite. <u>Administration intraveineuse</u> Chez les nouveau-nés et plus particulièrement les prématurés, l'élimination rénale de l'amikacine est réduite. Lors d'une étude unique chez des nouveau-nés (1 à 6 jours d'âge post-natal), regroupés selon leur poids de naissance (< 2 000, 2 000-3 000 et > 3 000 g), de l'amikacine a été administrée par voie intramusculaire et/ou intraveineuse, à raison de 7,5 mg/kg. Chez les nouveau-nés de plus de 3 000 g, la clairance était de 0,84 ml/min/kg et la demi-vie terminale de 7 heures environ. Dans ce groupe, le volume de distribution initial et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 0,3 ml/kg et 0,5 ml/kg. Dans les groupes de bébés ayant un poids de naissance plus faible, la clairance par kilogramme était inférieure et la demi-vie plus longue. Un dosage répété toutes les 12 heures dans tous les groupes précités n'a pas mis en évidence d'accumulation après 5 jours.
5.3. Données de sécurité préclinique	<u>Toxicité en administration unique</u> Le blocage neuromusculaire et la paralysie musculaire ont été mis en évidence chez les animaux de laboratoire ayant reçu des doses élevées d'amikacine. <u>Toxicité en administration répétée</u> Lors d'études de toxicologie en administration répétée, les principaux effets ont été une néphrotoxicité et une ototoxicité.	<u>Toxicité en administration unique</u> Le blocage neuromusculaire et la paralysie musculaire ont été mis en évidence chez les animaux de laboratoire ayant reçu des doses élevées d'amikacine. <u>Toxicité en administration répétée</u> Lors d'études de toxicologie en administration répétée, les principaux effets ont été une néphrotoxicité et une ototoxicité.

	<u>Potentiel mutagène et carcinogène</u> Aucune étude n'a été menée en ce qui concerne le potentiel mutagène ou carcinogène de l'amikacine. <u>Toxicité sur la reproduction</u> Lors d'études sur la toxicité de la reproduction, l'amikacine a entraîné une néphrotoxicité liée à la dose chez des rates gestantes et leurs fœtus. Des études sur la toxicité de la reproduction chez les jeunes souris, rats et lapins ont révélé un taux de mortalité fœtale accru. Il existe un risque potentiel de détérioration de l'oreille interne et des reins chez le fœtus, comme cela a été observé pour la classe des aminoglycosides. <u>Toxicité locale</u> Aucune donnée n'est disponible.	<u>Potentiel mutagène et carcinogène</u> Aucune étude n'a été menée en ce qui concerne le potentiel mutagène ou carcinogène de l'amikacine. <u>Toxicité sur la reproduction</u> Lors d'études sur la toxicité de la reproduction, l'amikacine a entraîné une néphrotoxicité liée à la dose chez des rates gestantes et leurs fœtus. Des études sur la toxicité de la reproduction chez les progénitures de souris, de rats et de lapins ont révélé un taux de mortalité fœtale accru. Il existe un risque potentiel de détérioration de l'oreille interne et des reins chez le fœtus, comme cela a été observé pour la classe des aminoglycosides. <u>Toxicité locale</u> Aucune donnée n'est disponible.
6.3. Durée de conservation	<u>Avant ouverture</u> 3 ans. Durée de conservation (après ouverture): Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate les durée et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.	<u>Avant ouverture</u> 3 ans. Après première ouverture du récipient Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.
6.4 Précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir rubrique 6.3.	Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir rubrique 6.3.
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation	Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur, immédiatement après usage. Pour usage intraveineux uniquement. A usage unique exclusivement.	Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur, immédiatement après usage. Pour usage intraveineux uniquement. A usage unique exclusivement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

	Toute solution non utilisée doit être jetée. Avant d'être administrée, la solution doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et ne présente aucune décoloration. Seules les solutions claires et incolores ne contenant aucune particule doivent être utilisées. La solution doit être administrée à l'aide d'un équipement stérile et suivant une technique aseptique. L'équipement doit être amorcé avec la solution afin d'éviter toute entrée d'air dans le système. Pour de plus amples informations, reportez-vous à la rubrique 4.2.	Avant d'être administrée, la solution doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et ne présente aucun changement de couleur. Seules les solutions limpides et incolores ne contenant aucune particule doivent être utilisées. La solution doit être administrée à l'aide d'un équipement stérile et suivant une technique aseptique. L'équipement doit être amorcé avec la solution afin d'éviter toute entrée d'air dans le système. Pour de plus amples informations, reportez-vous à la rubrique 4.2.
--	---	--