

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GENTA 160 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gentamicine160.0 mg

Pour 2 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

GENTA 160 mg, solution injectable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- En traitement curatif d'infections sévères dues à des espèces bactériennes identifiées ou suspectées, microbiologiquement sensibles à la gentamicine. Dans ces conditions, GENTA peut être utilisé :

- o dans les infections suivantes :

- § infections urinaires,

- § endocardites,

- § méningites,

- § infections ostéo-articulaires,

- § listérioses,

les patients pouvant présenter une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus,

- o notamment dans des situations à risque (chocs septiques non documentés microbiologiquement, infections nosocomiales, infections sur corps étranger),

- o notamment chez des sujets à risque (patients immunodéprimés, nouveau-nés).

- En traitement préventif, en prophylaxie des infections post-opératoires et en prophylaxie lors d'actes radiologiques et médecine interventionnelle, selon les recommandations de bon usage des antibiotiques.

La gentamicine est généralement utilisée en traitement curatif en association à d'autres antibiotiques, en particulier avec des bêta-lactamines. Elle peut cependant être prescrite en monothérapie dans certaines situations cliniques, notamment dans le traitement d'infections

urinaires.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

ATTENTION : En l'absence de données, l'administration de Gentamicine solution injectable par voie inhalée n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)

Posologie

La dose dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, de la fonction rénale du patient et de la bactérie identifiée.

La dose est exprimée selon le poids corporel du patient.

Il existe plusieurs présentations de gentamicine dont certaines sont plus adaptées aux fortes doses à administrer par voie intraveineuse (dosage 160 mg).

VOIE INTRAVEINEUSE ET INTRAMUSCULAIRE

Les schémas d'administration sont identiques pour la voie intraveineuse et pour la voie intramusculaire.

Adulte

Chez le sujet à fonction rénale normale

Traitement curatif

Rythmes d'administration

Le schéma posologique préférentiel est la dose unique journalière (DUJ), soit la totalité de la dose journalière administrée en une seule injection quotidienne (voir rubrique 4.4).

Une dose journalière répartie en 2 à 3 injections quotidiennes est possible, notamment dans certaines situations (notamment les endocardites).

Doses

La dose varie de 3 à 8 mg/kg/jour selon les recommandations officielles, la dose maximale de 8 mg/kg/jour étant surtout recommandée en début de traitement, dans des infections graves et/ou en cas de risque d'infection due à une souche bactérienne de sensibilité diminuée ayant une concentration minimale inhibitrice (CMI) augmentée à la gentamicine.

Durée de traitement

La gentamicine est généralement utilisée en début de traitement d'une association d'antibiotiques, et pour une durée maximale de 5 jours, avec arrêt généralement après 24 à 72 heures de traitement (correspondant à l'obtention des résultats de l'antibiogramme).

Dosages plasmatiques

Comme pour tout aminoside, le suivi d'un traitement par gentamicine peut nécessiter la surveillance des concentrations plasmatiques de l'antibiotique. Le pic plasmatique (C_{max}) évalue l'efficacité (atteinte des objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, voir rubrique 5.1) et la concentration résiduelle (C_{min}) est prédictive de la toxicité. Les dosages plasmatiques ne doivent pas être systématiques et sont à réserver à certaines situations selon les recommandations en vigueur.

Entre autre, il n'y a pas lieu d'effectuer de dosages plasmatiques pour un traitement d'une durée de 3 jours maximum chez des patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue. En revanche, les dosages plasmatiques sont à pratiquer comme suit :

- dosage du pic plasmatique à effectuer : 30 minutes après la fin de la perfusion de l'aminoside (dont la durée doit également être de 30 minutes) ; après la première injection de l'aminoside chez des patients sévères.
- dosage de la concentration résiduelle à effectuer : si la durée de traitement est supérieure à 5 jours (dosage à effectuer après 48 heures de traitement) ou en cas d'insuffisance rénale ; si les taux résiduels (C_{min}) sont supérieurs aux objectifs maximaux de concentrations pour la gentamicine [Pic (C_{max}) = 30 à 40 mg/l ; Résiduelle (C_{min}) < 0,5 mg/l] requérant un espacement des injections.

Traitement prophylactique

L'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période pré-opératoire, à 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

L'administration de l'antibiotique doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes.

L'administration intra-veineuse est requise.

Chez le sujet insuffisant rénal

Traitement curatif

Il est indispensable de privilégier le schéma en DUJ, de pratiquer des dosages plasmatiques (pic et résiduel) pour ajuster les posologies et les intervalles entre chaque injection, de privilégier les durées courtes de traitement (en règle générale : 1 ou 2 injections), de tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides, de surveiller les fonctions rénale et auditive (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Première injection

La posologie de la première injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (incluant toutes les situations d'épuration extra-rénale).

En cas de dialyse, les injections doivent se faire 2 à 4 heures avant la séance de dialyse pour diminuer le potentiel de toxicité.

Si plusieurs injections

Il convient de pratiquer des réinjections à la même dose que celle de la première injection, sauf si nécessité d'une adaptation de la dose unitaire d'après le dosage du pic.

Insuffisant rénal sans épuration extra-rénale : aucune réinjection n'est à effectuer tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Si le dosage de la résiduelle (généralement réalisé à la 24^{ème} heure) est supérieur au seuil de toxicité, il faut répéter le dosage 24 heures plus tard.

En cas d'impossibilités de pratiquer des dosages, le moment de réinjection est déterminé par la valeur de la clairance de la créatinine (schéma du Hartford Hospital) selon le tableau ci-après :

Clairance de la créatinine (ml/mn)	Délai entre 2 injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
< 20	Dosage impératif du taux résiduel

Epuration extra-rénale continue : l'ajustement du traitement sera à envisager en réalisant des dosages répétés de la résiduelle ; la gentamicine est à réinjecter uniquement lorsque le taux est inférieur au seuil de toxicité (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sujet âgé

Les modalités de traitement doivent être adaptées à la fonction rénale.

Sujet obèse

La dose en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé :

$$\text{Poids corrigé} = \text{poids idéal}^1 + 0.43 \times \text{surcharge pondérale}$$

$$(\text{Surcharge pondérale} = \text{poids total} - \text{poids idéal})$$

¹ Formule de Lorentz (poids idéal exprimé en kg) :

$$\text{Femme} = \text{Taille (cm)} - 100 - [\text{Taille (cm)} - 150] / 2$$

$$\text{Homme} = \text{Taille (cm)} - 100 - [\text{Taille (cm)} - 150] / 4$$

Conditions de l'utilisation de cette formule :

☐ âge supérieur à 18 ans ;

☐ taille entre 140 et 220 cm.

Insuffisant hépatique

La gentamicine est contre-indiquée en cas de cirrhose sévère de grades B et C selon la classification de Child-Pugh (voir rubrique 4.3). Dans les autres cas d'insuffisance hépatique, la prescription de gentamicine est possible et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Traitement curatif

Une attention particulière doit être portée sur la préparation (dilution) et la quantité administrée. Toute erreur, même faible, peut avoir un retentissement majeur sur les concentrations sériques obtenues.

Les doses exprimées en mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, et la dose unique journalière reste la règle.

Pour les nouveau-nés, il convient d'adapter les posologies selon l'âge post-conceptionnel en considérant les recommandations en vigueur.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse (en perfusion de 30 minutes) ou par voie intramusculaire.

Pour la voie intraveineuse, la quantité de gentamicine à administrer est à diluer dans une solution pour perfusion (Glucose 5 % ou NaCl 0.9%) à raison de 50 à 200 ml environ en respectant une concentration maximale de 10 mg/ml.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cirrhose de grades B et C selon la classification de Child-Pugh,
- Myasthénie,
- Administration par voie sous-cutanée pour absence d'efficacité et survenue de nécrose au site d'injection,
- Administration simultanée d'un autre aminoside (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En l'absence de données, l'utilisation de Gentamicine solution injectable par voie inhalée n'est pas recommandée.

L'utilisation des aminosides doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées aux infections sévères ou dues à des bactéries résistantes, schémas d'administration à respecter) et s'accompagner d'une surveillance adaptée. La prescription de la gentamicine doit répondre à cet objectif.

Dose unique journalière

Les données sur la dose unique journalière (DUJ) montrent que cette modalité de prescription :

- optimise les paramètres de pharmacocinétique-pharmacodynamie (voir rubrique 5.1),
- favorise la diffusion tissulaire,
- a une efficacité clinique au moins identique à celle obtenue après une administration réparti en plusieurs injections quotidiennes,
- est responsable de toxicités rénale et auditive comparables voire inférieures à celles observées avec d'autres modalités d'administration,
- diminue le risque d'émergence de mutants résistants.

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale pré-existante aiguë ou chronique, l'aminoside n'est utilisé que s'il est absolument nécessaire. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles doivent être recherchées.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, des adaptations posologiques sont requises (voir rubrique 4.2).

Atteintes rénales et cochléo-vestibulaires

Altération de la fonction rénale

Les signes cliniques d'atteinte rénale sont : protéinurie, cylindrurie, hématurie, alogurie, augmentation des concentrations sanguines de créatinine et d'urée. Dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître (voir rubrique 4.8).

Effets sur les nerfs cochléo-vestibulaires

Une atteinte des nerfs cochléo-vestibulaires (huitième nerf crânien) où l'équilibre et l'audition sont touchées, est possible. L'atteinte vestibulaire est la plus fréquente des réactions ototoxiques. La perte de l'audition se manifeste tout d'abord par une diminution de l'acuité des sons élevés et est en général irréversible.

Les symptômes d'ototoxicité sont : étourdissement, bourdonnements/sifflements auditifs (acouphènes), vertiges et moins couramment, perte de l'audition (voir rubrique 4.8).

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse intermittente ou en dialyse péritonéale chronique, la toxicité est essentiellement auditive, le rein n'étant plus fonctionnel.

Population pédiatrique

D'après les données disponibles, les toxicités rénale et auditive demeurent rares chez les nouveau-nés et les enfants.

Facteurs de risque

Les risques de survenue de toxicités rénale et auditive augmentent pour les durées de traitement supérieures à 5-7 jours, même chez le sujet sain ; ils sont majorés chez l'insuffisant rénal. Néanmoins, une toxicité précoce peut apparaître dès les premières doses.

La toxicité rénale est indépendante de la concentration plasmatique obtenue au pic (C_{max}).

Concernant les toxicités auditive et vestibulaire, aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec le niveau de concentration plasmatique obtenue au pic, même si le traitement est administré en dose unique journalière.

Les facteurs de risque principaux de néphrotoxicité (et d'ototoxicité pour certains) sont :

- situations cliniques les plus fréquentes favorisant une hypoperfusion rénale et s'accompagnant d'une moindre élimination des aminosides
 - o âge > 75 ans (altération physiologique de la fonction rénale dès 60 ans),
 - o déshydratation, souvent liée à l'âge,
 - o association à certains médicaments, surtout les diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5),
 - o insuffisance ventriculaire gauche, hypovolémie, état de choc,
 - o hypoalbuminémie,
 - o cirrhose de grades B et C selon la classification de Child-Pugh (voir rubrique 4.3),
- situations cliniques majorant le risque d'atteinte rénale
 - o néphropathie préexistante ou concomitante,
 - o association avec certains médicaments (voir rubrique 4.5).

Troubles neuromusculaires

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

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

Diarrhée associée aux antibiotiques et colites pseudo-membraneuses

Des diarrhées et des colites pseudo-membraneuses liées aux antibiotiques ont été observées lors de l'utilisation de la gentamicine. Ces diagnostics doivent être considérés chez tout patient qui développe une diarrhée pendant ou après le traitement. La gentamicine doit être arrêtée si une diarrhée sévère et/ou sanglante apparaît pendant le traitement et une thérapie

adaptée doit être initiée. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés (voir rubrique 4.8).

Associations médicamenteuses

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec la polymyxine B ou la toxine botulique (voir rubrique 4.5).

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

Médicaments néphrotoxiques

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les «ciclovirs», le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

Médicaments ototoxiques

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité propre augmente le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance de la fonction auditive. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les antibiotiques de la famille des glycopeptides, telles que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les cytotoxiques tels que les organoplatines, et les diurétiques de l'anse.

Associations contre-indiquées

+ Autres aminosides en administration simultanée

Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

Associations déconseillées

+ Polymyxine B

Addition des effets néphrotoxiques. Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable.

+ Toxine botulique

Risque d'augmentation des effets de la toxine botulique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme). Utiliser un autre antibiotique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Céfалотine

L'augmentation de la néphrotoxicité des aminosides par la céfалотine est discutée.

Surveillance de la fonction rénale.

+ Curares

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Diurétiques de l'anse

Augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques de l'aminoside (insuffisance rénale

fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique).

Association possible sous contrôle de l'état d'hydratation, des fonctions rénale et cochléo-vestibulaire, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.

Associations à prendre en compte

+ Autres aminosides en administration successive

Prendre en compte le risque d'ototoxicité cumulative.

+ Amphotéricine B administrée par voie IV

Risque accru de néphrotoxicité.

+ Ciclosporine

Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule, avec majoration du risque néphrotoxique.

+ Organoplatines

Addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.

+ Tacrolimus

Augmentation de la créatininémie plus importante que sous tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les indications doivent être limitées aux tableaux cliniques sévères en l'absence d'alternative. Dans le cas d'une exposition en cours de grossesse, il est souhaitable d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né (oto-émissions).

Allaitement

L'allaitement est possible en cas de traitement par la gentamicine.

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Comme ce traitement est susceptible d'entraîner des troubles de l'équilibre, il convient

d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare $< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Injections et infestations				Surinfection (avec des germes résistants à la gentamicine), colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4) ¹	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Dyscrasie		Thrombocytopénie, réticulocytopénie, leucopénie, éosinophilie, granulocytopénie, anémie	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité de degré de gravité variable, allant du rash et du prurit, de la fièvre d'origine médicamenteuse à des réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (anaphylaxie), jusqu'au choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, syndrome de type Bartter chez des patients traités à fortes doses sur une longue durée (plus de 4 semaines), perte de l'appétit, perte de poids	Hypophosphatémie	
Affections psychiatriques				Confusion, hallucinations, dépression	
Affections du système nerveux			Polyneuropathies, paresthésies périphériques	Encéphalopathie, convulsions, blocage neuromusculaire, étourdissements, vertiges, troubles de l'équilibre, céphalées (voir rubrique 4.4)	

Affections oculaires				Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Atteinte vestibulaire, perte de l'audition, maladie de Ménière, acouphènes (voir rubrique 4.4)	Perte irréversible de l'audition, surdité
Affections vasculaires				Hypotension, hypertension	
Affections gastro-intestinales			Vomissements, nausées, augmentation de la salivation, stomatite		
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'aspartateaminotransf�rase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation des phosphatases alcalines (ALP) (toutes sont réversibles)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème cutané allergique	Coloration rouge de la peau	Syndrome de Lyell ² , syndrome de Stevens-Johnson ² , érythème multiforme, alopecie	
Affections musculosquelettiques et systémiques			Douleur musculaire (myalgie)	Amyostasie	
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale		Augmentation de l'azotémie (réversible)	Insuffisance rénale aiguë, hyperphosphaturie, aminoacidurie, syndrome de Fanconi chez des patients recevant un traitement prolongé à fortes doses (voir rubrique 4.4)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Augmentation de la température corporelle	Douleur au site d'injection	

¹ Généralement, dans ces cas, d'autres antibiotiques sont aussi impliqués.

² Peut survenir en tant que réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Centre National de Pharmacovigilance (CNPV).

4.9. Surdosage

La gentamicine a une marge thérapeutique étroite. En cas d'accumulation, des lésions rénales et des lésions des nerfs vestibulo-cochléaires peuvent apparaître.

Traitement en cas de surdosage

Arrêter le traitement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. La gentamicine peut être éliminée du sang par dialyse.

Traitement des blocages neuromusculaires

En cas de blocage neuromusculaire, l'administration de chlorure de calcium est recommandée ainsi que le recours à la ventilation artificielle si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres aminosides, code ATC : J01GB03.

Mécanisme d'action

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides.

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

Effets pharmacodynamiques

La bactéricidie des aminosides est in vitro « concentration-dépendante ». Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet post-antibiotique (EPA) prolongé et d'une résistance adaptative à la première dose (diminution de la vitesse de bactéricidie, augmentation des CMI et diminution de la durée de l'EPA).

En termes de pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK/PD), l'efficacité est liée à la relation qui existe entre la concentration maximale obtenue après une injection (C_{max}) et la CMI pour le germe impliqué.

L'effet thérapeutique est maximal si le ration C_{max}/CMI est ≥ 8 à 10 ; la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI du germe.

La gentamicine étant le plus souvent prescrite en probabiliste (germe et/ou sensibilité non connus), pour atteindre les objectifs de PK/PD, compte tenu des concentrations critiques de gentamicine (concentration critique supérieure à 4 mg/l), le pic plasmatique maximum ciblé est de 30 à 40 mg/l/

Les objectifs de PK/PD restent les mêmes quel que soit le terrain (insuffisant rénal, sujet âgé > 75 ans, obèse, femme enceinte et allaitante).

L'efficacité des aminosides n'est pas influencée par la densité bactérienne (absence d'effet inoculum).

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistances acquises aux aminosides sont très variés. Les plus fréquents sont d'origine plasmidique, par l'intermédiaire de gènes codant des enzymes qui modifient, de façon variable, les différents aminosides.

Les autres mécanismes de résistance acquise sont l'efflux, une imperméabilité ou une mutation des protéines ribosomales. Ils affectent également de façon variable les différents aminosides.

L'enzyme AAC(6')-Ib-cr est le premier capable d'inactiver à la fois les aminosides et les quinolones par acétylation.

La fréquence des résistances dans la flore intestinale lors de traitements systémiques est négligeable car ces molécules ne sont pas éliminées par voie digestive.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles de souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes :

Recommandations EUCAST (version 2.0, 2.012-01-01)

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Enterobacteriaceae	$S \leq 2 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$
Pseudomonas spp.	$S \leq 4 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$
Acinetobacterspp.	$S \leq 4 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$
Staphylococcus (S. aureus, staphylocoques à coagulase négative)	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces	$S \leq 2 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$

Spectre d'activité anti-bactérienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
Aérobies à Gram négatif
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>

<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

RESISTANCE ACQUISE $\geq 10\%$

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Streptococcus spp.

Aérobies à Gram négatif

Burkholderia cepacia

Legionella pneumophila

Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies
Autres
Pathogènes atypiques
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophilaspp.</i>
<i>Mycoplasmaspp.</i>
<i>Ureaplasmaurealyticum</i>

Associations à d'autres antibiotiques

L'association des aminosides aux bêta-lactamines est synergique in vitro et montre un intérêt dans les modèles animaux en termes d'efficacité et de limitation d'émergence des résistances.

Les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association dans le but de rechercher une synergie bactéricide (essentiellement démontrée in vitro), prévenir l'émergence de résistances et élargir le spectre d'activité du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

- Concentrations sériques

o Chez le sujet présentant une fonction rénale normale

Après administration par voie I.M. à la dose unitaire de 1 mg/kg, le pic sérique, atteint au bout de 30 à 60 minutes, est de l'ordre de 4 µg/ml. Des concentrations plasmatiques actives persistent pendant environ 6 heures.

Après administration par voie I.M. à la dose unitaire de 160 mg, le pic sérique, atteint au bout de 30 à 60 minutes, est de l'ordre de 9 µg/ml. Des concentrations plasmatiques actives persistent pendant environ 8 heures.

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

o Chez le sujet insuffisant rénal

Le pic sérique est légèrement plus élevé et les concentrations plasmatiques sont plus prolongées.

- Demi-vies

La demi-vie de la gentamicine est d'un peu plus de 2 heures chez l'adulte normo-rénal.

Elle est de 3,0 - 3,30 h chez le nourrisson et de 5,25 - 5,50 h chez le nouveau-né.

En présence d'un déficit de la fonction rénale, cette demi-vie est d'autant plus allongée que le déficit est plus important.

- Diffusion tissulaire et humorale

Après administration par voie parentérale, la gentamicine est retrouvée dans la plupart des tissus et liquides biologiques.

Des taux thérapeutiques sont présents dans le sérum.

Les concentrations dans le parenchyme rénal sont très supérieures aux taux plasmatiques.

Des concentrations de l'ordre de 40 pour cent et plus sont retrouvées dans les sécrétions bronchiques, l'os infecté, le liquide et le tissu synovial, la peau, la plèvre, le péricarde, la cavité péritonéale et le liquide d'ascite.

La gentamicine ne pénètre pas dans la prostate.

Elle traverse la barrière fœto-placentaire.

Par contre, elle ne franchit pratiquement pas la barrière hémoméningée.

Le passage dans le lait maternel est négligeable.

La gentamicine diffuse à travers les membranes utilisées dans les hémodialyses.

- Liaison aux protéines plasmatiques

Aux taux thérapeutiques et dans des conditions physiologiques normales, la liaison de la gentamicine aux protéines plasmatiques est faible, comprise entre 0 et 3 pour cent.

Biotransformation

La gentamicine ne subit pas de transformation métabolique.

Élimination

L'excrétion de l'antibiotique est essentiellement rénale par filtration glomérulaire sous forme non métabolisée et, par conséquent, active. Il existe une petite réabsorption tubulaire. En moyenne, 60 pour cent de la dose injectée sont éliminés dans les urines au cours des 6 premières heures et 85 pour cent au bout de 24 heures.

Après une injection de 160 mg de gentamicine, les taux urinaires sont, en moyenne, de 188 µg/ml pendant les 8 heures qui suivent l'injection, de 60 µg/ml de la 8^e à la 16^e heure et de 34 µg/ml de la 16^e à la 24^e heure.

L'élimination urinaire décroît parallèlement au degré de l'insuffisance rénale.

Cependant, chez les insuffisants rénaux non anuriques, les concentrations urinaires obtenues dans les échantillons recueillis de 12 à 24 heures après l'injection (8 à 10 µg/ml) restent supérieures à la C.M.I. des germes sensibles.

La clairance rénale de la gentamicine décroît au prorata de l'insuffisance rénale, mais sans modification significative du rapport clairance rénale/clairance de la créatinine qui reste voisin de 60 à 70 pour cent.

Les concentrations biliaires sont généralement basses reflétant une élimination biliaire faible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Au cours des études de toxicité chronique réalisées chez le rat et le chien, des effets néphrotoxiques et ototoxiques ont été observés.

Potentiel génotoxique et cancérogénèse

Le potentiel mutagène de la gentamicine n'a pas été étudié selon les exigences réglementaires.

Aucune donnée de cancérogénèse n'est nécessaire du fait de la courte durée d'utilisation du médicament.

Toxicité sur la reproduction

Comme observé dans la famille des aminosides, il existe avec la gentamicine un risque potentiel d'atteintes rénales et auditives (oreille interne) pour le fœtus.

Des anomalies rénales ont été documentées chez les rats et les cobayes après administration de gentamicine chez les femelles

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la chaleur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Boîte de 1 ampoule de 2 ml en verre neutre

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les Laboratoires Médis - S.A.

Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie

Tel : (216) 31 338 400 ; Fax: (216) 72 23 51 06

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

GENTA 160 mg, boîte de 1 ampoule de 2 ml : 9233053

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation : 10 Mai 2004

Premier renouvellement : 10 Mai 2009

Deuxième renouvellement : 10 Mai 2014

Troisième renouvellement : 10 Mai 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A/Liste I