

**Dénomination:** ISEPACINE®

ISEPACINE® 100, solution pour injection à 100 mg/ml

ISEPACINE® 250, solution pour injection à 250 mg/ml

ISEPACINE® 500, solution pour injection à 250 mg/ml

**Titulaire de l'enregistrement:** Schering-Plough n.v./s.a., rue de Stalle 73, 1180 Bruxelles.**Fabricant:** Schering-Plough Labo n.v., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg.**Distributeur:** Glaxo Wellcome Belgium s.a., Boulevard du Souverain 191, 1160 Bruxelles.**Composition:***Isepacine 100.*

Isepamicin. sulfas (= Isepamicin. 100 mg) — Natr. chlorid. — Natr. metabisulfurosum — Natr. hydroxid. — Aqua ad iniectionabilia q.s. ad 1 ml.

*Isepacine 250.*

Isepamicin. sulfas (= Isepamicin. 250 mg) — Natrii citras — Natrii sulfis anhydricus — Natrii hydroxid. — Aqua ad iniectionabilia q.s. ad 1 ml.

*Isepacine 500.*

Isepamicin. sulfas (= Isepamicin. 500 mg) — Natrii citras — Natrii sulfis anhydricus — Natrii hydroxid. — Aqua ad iniectionabilia q.s. ad 2 ml.

L'isépamicine, dérivé 1-N-S- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminopropionyle de la gentamicine B, est un antibiotique semi-synthétique à large spectre de la classe des aminosides.**Formes pharmaceutiques, voies d'administration et conditionnements:**

Solution injectable pour administration intraveineuse (I.V.) ou intramusculaire (I.M.).

*Isepacine 100:* boîte de 2 ampoules de 1 ml (à 100 mg d'isépamicine).*Isepacine 250:* boîte de 2 ampoules de 1 ml (à 250 mg d'isépamicine).*Isepacine 500:* boîte de 2 ampoules de 2 ml (à 500 mg d'isépamicine).**Propriétés:***Pharmacodynamie.**Microbiologie.*

L'isépamicine est un antibiotique bactéricide à action rapide, qui se fixe aux ribosomes bactériens; il en résulte une mauvaise lecture de l'ARN messager et une inhibition subséquente de la synthèse des protéines dans les germes sensibles. L'activité de l'isépamicine est diminuée en milieu acide et, comme c'est le cas pour les autres aminosides, elle est faiblement influencée par la taille de l'inoculum.

L'isépamicine n'est pas modifiée par la 2"-aminoglycoside adényltransférase ni par la 2'-,3'-, et 6'N aminoglycoside acétyltransférase [respectivement ANT(2''), AAC(2'), AAC(3'), AAC(6')-II] qui inactivent la gentamicine, et elle est peu modifiée par la 6'-N acétyltransférase [AAC(6')-I] qui inactive l'amikacine.

L'isépamicine est uniquement modifiée par la 4'-adényltransférase et par un type rare de 3'-phosphotransférase (découverte dans une bactérie à Gram positif), ces enzymes inactivant également l'amikacine. Comme pour tous les autres aminosides, des souches résistantes en raison de modifications de perméabilité sont résistantes à l'isépamicine. Par conséquent, le nombre de souches résistantes à l'isépamicine est plus faible que celui des souches résistantes aux autres aminosides (par exemple, gentamicine, amikacine).

La concentration minimale bactéricide (CMB) de l'isépamicine est habituellement de l'ordre de deux fois sa concentration minimale inhibitrice (CMI). L'activité bactéricide de l'isépamicine est dépendante de la concentration. Un effet post-antibiotique prolongé sur la croissance bactérienne à des taux sub-inhibiteurs s'observe également pour les microorganismes à Gram négatif.

Les microorganismes peuvent être considérés comme sensibles à l'isépamicine si la valeur de la CMI pour l'isépamicine est  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ , et comme résistants si la valeur de la CMI est  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ .

L'isépamicine a fait la preuve de son activité in vitro vis-à-vis d'un large éventail de microorganismes pathogènes à Gram négatif et à Gram positif.

*Microorganismes à Gram négatif:* Acinetobacter; Aeromonas; espèces de Citrobacter, notamment C. diversus, C. freundii; espèces d'Enterobacter, notamment E. agglomerans, E. aerogenes et E. cloacae; Escherichia coli; espèces de Klebsiella, notamment K. pneumoniae et K. oxytoca; Moraxella; Morganella; Proteus inconstans, Proteus mirabilis et Proteus vulgaris; espèces de Providencia, notamment P. rettgeri, P. stuartii; espèces de Pseudomonas, notamment P. aeruginosa; Salmonella, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium; Shigella; espèces de Serratia, notamment Serratia marcescens.*Microorganismes à Gram positif:* espèces de Staphylococcus (coagulase

négative et coagulase positive), notamment *S. aureus*, *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*; *Mycobacteria*; *Listeria*; *Nocardia*.

L'isépamicine n'a qu'une activité modérée vis-à-vis d'*Haemophilus*. Comme les autres aminosides, l'isépamicine seule n'est pas active contre *Enterococcus*, mais elle a une activité synergique avec les bêtalactamines contre ce microorganisme.

De nombreuses souches de microorganismes mentionnés ci-dessus, qui sont résistantes à l'amikacine et aux autres aminosides, sont sensibles à l'isépamicine *in vitro*.

L'isépamicine a révélé, *in vitro*, une activité synergique avec les pénicillines et les céphalosporines vis-à-vis des microorganismes à Gram positif et à Gram négatif, y compris *Pseudomonas*.

*Autres effets*: les effets pharmacodynamiques observés avec l'isépamicine sur la plupart des systèmes organiques étaient soit comparables soit moins prononcés que ceux associés à d'autres aminosides utilisés comme normes de comparaison.

Des études *in vitro* ont montré qu'à des concentrations supérieures ou égales à 2 mg/ml, l'isépamicine, tout comme les autres aminosides, inhibe la fonction neuromusculaire; cependant, cet effet s'avère moins important avec l'isépamicine qu'avec les autres aminosides.

#### *Pharmacocinétique.*

L'isépamicine est absorbée rapidement et complètement à partir du site d'injection après administration I.M. La biodisponibilité du médicament est de 100 %. Aussi bien pour des doses I.M. de 7,5 mg/kg que de 15 mg/kg, le pic sérique est atteint après environ 1,3 heure. Aux doses thérapeutiques, la demi-vie d'élimination moyenne se situait entre 2,4 et 2,7 heures après injection I.M. et entre 2,0 et 3,6 heures après administration I.V. (bolus ou perfusion en 30 minutes). Le pic sérique (fin de la perfusion) et les valeurs de l'AUC étaient plus ou moins proportionnelles à la dose après perfusion I.V. en 30 minutes à des doses de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg. La demi-vie d'élimination, la clairance corporelle totale et la clairance rénale étaient indépendantes de la dose et de la voie d'administration.

Dans les études à doses multiples, la concentration plasmatique d'isépamicine atteignit l'état stationnaire après la première dose administrée par voie I.M. ou I.V.; une dose de charge n'est donc pas nécessaire. La demi-vie d'élimination plasmatique, la clairance corporelle totale et la clairance rénale ne furent pas affectées par la durée du traitement.

L'isépamicine ne subit pas de biotransformation. Le médicament est éliminé presque entièrement (plus de 97 %) dans l'urine et elle ne s'accumule pas après administration de plusieurs doses chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Les études réalisées chez des patients pédiatriques montrent que la pharmacocinétique est indépendante de l'âge chez les bébés (d'un mois ou plus) et chez les enfants. Il n'existe pas à ce jour de données chez les nouveau-nés (moins d'un mois).

Chez les patients âgés (61 à 80 ans), le profil pharmacocinétique de l'isépamicine montre une augmentation de l'AUC et de la demi-vie et une diminution de la clairance corporelle totale et de la clairance rénale. Ces changements semblent liés à la diminution de la fonction rénale qui peut être associée à l'âge. Ces différences pharmacocinétiques relativement mineures et la légère accumulation après des doses multiples ne semblent pas nécessiter d'adaptation de la dose de routine chez les patients âgés présentant une fonction rénale relativement normale.

Néanmoins, il y a lieu de suivre de près la créatinine sérique lors d'administrations répétées d'isépamicine chez les patients âgés vu que la fonction rénale peut être fortement réduite.

Toutefois, tout comme c'est le cas avec les autres aminosides, chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine  $\leq 59$  ml/min), l'augmentation des taux plasmatiques d'isépamicine et de sa demi-vie et la diminution de sa clairance corporelle totale et de sa clairance rénale étaient directement proportionnelles à la sévérité de l'insuffisance rénale.

L'isépamicine est faiblement excrétée dans le lait maternel; le rapport lait/plasma était de 0,03 à la concentration sérique maximale. Après administration intramusculaire de 15 mg/kg/jour à une mère allaitante, l'enfant allaité pourrait recevoir une dose maximale estimée à 0,27 mg/kg/jour.

La liaison de l'isépamicine aux protéines plasmatiques humaines est  $\leq 6$  %.

L'isépamicine ne présente pas de potentiel d'interaction médicamenteuse au niveau des sites de liaison aux protéines plasmatiques.

La coadministration de pipéracilline chez les patients ayant une affection rénale en stade terminal n'a affecté aucun des paramètres

pharmacocinétiques de l'isépamicine.

*Données de sécurité précliniques.*

La cible de la toxicité de l'isépamicine fut constituée par les reins. Après une période de deux mois de suppression du médicament, il n'y avait plus de lésions rénales ou, si elles étaient encore présentes, elles présentaient un degré de récupération cliniquement important. Tout comme avec les autres aminosides, la néphrotoxicité induite par l'isépamicine était moins grave chez les rats et les chiens nouveau-nés que chez les animaux adultes.

Comme avec les autres aminosides, l'isépamicine peut induire une toxicité otovestibulaire. Les données émanant d'études animales spécifiquement destinées à tester la toxicité otovestibulaire ont montré que les lapins étaient plus sensibles aux aminosides que les cobayes et que l'isépamicine était moins ototoxique que l'amikacine.

**Indications:** Isepacine est indiqué dans le traitement des infections provoquées par des souches de microorganismes sensibles à l'isépamicine. Isepacine peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections suivantes, si cela s'indique cliniquement: — infections des voies respiratoires inférieures, y compris la pneumonie et les exacerbations aiguës de la bronchite chronique; — infections intra-abdominales, y compris péritonite, cholécystite et cholangite; — infections urinaires, y compris pyélonéphrite et complications des infections des voies urinaires basses; — infection de la peau et des structures cutanées, y compris les infections de plaies opératoires, les abcès cutanés et la cellulite; — bactériémie et septicémie; — épisodes fébriles chez le patient neutropénique.

Isepacine est recommandé comme traitement initial pour des infections probables ou établies à Gram négatif. Si on soupçonne une infection à Gram négatif, la décision de maintenir le traitement dépendra du résultat de l'antibiogramme, de la réponse clinique du patient et de la tolérance pour le médicament.

Isepacine convient également pour le traitement des infections provoquées par de nombreuses souches de microorganismes à Gram négatif résistantes à l'amikacine.

**Posologie et mode d'emploi:** Comme pour les autres aminosides, il faut déterminer le poids du patient avant le traitement pour calculer correctement la dose. Chez les patients obèses, la dose d'aminoside doit être basée sur une estimation du poids corporel maigre.

*Patient à fonction rénale normale:* la dose recommandée pour les infections graves (telles que pneumonie nosocomiale, infections intra-abdominales, septicémie bactérienne et infections pour lesquelles l'agent pathogène supposé est *Pseudomonas aeruginosa*) est de 15 mg/kg, administrée par voie intraveineuse, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Dans les infections à *Pseudomonas*, un traitement antibiotique concomitant peut être indiqué.

Pour des infections moins graves, la dose recommandée est de 8 mg/kg, administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose journalière maximale de 1,5 g. Il est recommandé de suivre les concentrations sériques d'isépamicine durant le traitement pour s'assurer que les taux d'isépamicine sont adéquats et non excessifs. A la dose de 15 mg/kg, les concentrations dans les trente minutes suivant la fin de l'injection seraient normalement inférieures à 85 µg/ml. Soixante minutes après la fin de l'injection, la concentration plasmatique d'isépamicine serait inférieure à 70 µg/ml. A la dose de 8 mg/kg, le pic plasmatique moyen d'isépamicine à la fin de l'injection est d'environ 50 µg/ml. Après administration intramusculaire, l'absorption de l'isépamicine est rapide et complète. Le pic sérique moyen après 7,5 mg/kg est d'environ 25 µg/ml et apparaît entre 1,1 et 1,3 heure après la dose. On s'attend à ce que la dose de 8 mg/kg donne lieu à des pics similaires.

La dose devra être adaptée pour éviter des pics et vallées plasmatiques excessifs; les vallées obtenues juste avant la dose suivante devraient être inférieures à 10 µg/ml.

La détermination des taux plasmatiques doit prendre en considération la sensibilité du microorganisme causal, la gravité de l'infection et l'état des mécanismes de défense du patient.

La durée habituelle de traitement pour tous les patients est d'environ 5 jours, rarement 14 jours. En cas d'infections avec complications, un traitement de plus longue durée peut être nécessaire. Dans ces cas, un contrôle des fonctions rénales, auditives et vestibulaires est nécessaire. La dose devra être réduite si cela s'indique cliniquement. Cependant, l'expérience est limitée aux doses inférieures à 8 mg/kg/jour.

**Patients pédiatriques:** enfants de 1 mois à 12 ans: la dose recommandée est de 15 mg/kg/jour en deux administrations séparées, par voie intraveineuse ou intramusculaire (toutes les 12 heures).

**Patients âgés:** une réduction de la dose ou un ajustement de l'intervalle entre les prises ne sont pas requis chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale. Cependant, en raison de la diminution de la fonction rénale souvent associée à l'âge, certaines adaptations de la dose devront être basées sur une évaluation de la fonction rénale du patient plutôt que sur son âge.

**Patients présentant une altération de la fonction rénale:** il est possible que les patients présentant une fonction rénale en cours de détérioration requièrent une adaptation plus importante de l'intervalle entre les administrations que les patients ayant une fonction rénale altérée stable. Les repères de dosage suivants sont fournis pour les patients présentant une fonction rénale altérée stable.

**Tableau:** perfusion de 30 minutes d'Isepacine chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal mais qui ne sont pas en hémodialyse.

Clairance de la créatinine (ml/min)	40 - 59	20 - 39	10 - 19	6 - 9
dose d'isépamicine (mg/kg)	8	8	8	8
intervalle heures (jours)	24 (1)	48 (2)	72 (3)	96 (4)

Chez les patients ayant une fonction rénale caractérisée par une clairance inférieure à 5 ml, le temps de demi-vie sérique de l'isépamicine dépasse 50 heures. Ces patients sont donc exposés de façon constante à des taux relativement élevés d'aminosides, ce qui, même s'ils sont dialysés, entraîne un risque élevé de développement de toxicité otovestibulaire.

L'administration d'aminosides à des patients dialysés n'est justifiée que lorsqu'il s'agit d'une situation vitale et qu'il n'existe pas d'alternatives.

Pour les patients adultes sous hémodialyse, la dose d'Isepacine recommandée est de 8 mg/kg trois fois par semaine, administrée après la dialyse; la dose chez les enfants sous hémodialyse n'a pas été déterminée.

Ces schémas posologiques initiaux peuvent être modifiés sur base d'une série de contrôles des pics et vallées plasmatiques d'isépamicine.

Chez les adultes insuffisants rénaux, subissant une hémodialyse, la quantité d'isépamicine éliminée du sang peut varier en fonction de plusieurs facteurs, dont la méthode de dialyse utilisée. Une hémodialyse de quatre heures peut réduire la concentration sérique d'isépamicine d'environ 75 %. Des dialyses plus courtes élimineront moins de médicament.

Isepacine ne peut pas être mélangé directement avec d'autres médicaments mais doit être administré séparément, selon la voie d'administration et le schéma posologique recommandés.

**Administration I.V.:** la dose d'Isepacine devra être diluée dans 50 à 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (Testé dans des poches Viaflex®) ou dans une solution de lactate de Ringer pour injection (Testé dans des poches Viaflex®) et administrée en perfusion intraveineuse lente en 30 minutes. Dans ces solutions, Isepacine ne présente aucune perte de puissance à des concentrations finales de 0,25, 5 et 10 mg/ml, quand il est conservé à température ambiante (25° C ± 2° C) pendant deux jours maximum.

**Administration I.M.:** Isepacine peut être administré par voie intramusculaire à des doses de 8 mg/kg une fois par jour chez l'adulte et de 15 mg/kg/jour en deux administrations séparées (toutes les 12 heures) chez l'enfant.

**Contre-indications:** Hypersensibilité à l'isépamicine ou aux autres aminosides. Myasthénie grave.

**Effets indésirables:** La plupart des effets indésirables observés pendant les études cliniques ont été de gravité faible. Il y a en général une bonne tolérance locale.

Chez l'adulte, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés et considérés comme liés au traitement étaient la phlébite et les maux de tête.

Comme les autres aminosides, l'isépamicine est potentiellement néphrotoxique. En général, la néphrotoxicité des aminosides est, si elle apparaît, rarement irréversible. Elle apparaît plus fréquemment chez des patients qui présentent une insuffisance rénale lorsque la dose administrée est plus importante que la dose recommandée ou chez des patients avec un volume extracellulaire réduit, par exemple lors d'une déshydratation.

Le risque de réactions indésirables est faible chez les patients ayant une fonction rénale normale qui ne reçoivent pas d'Isepacine à des doses plus élevées ou pendant des périodes plus longues que celles recommandées. Des effets modérés à sévères sur la fonction rénale furent très rarement

rapportés et comprenaient polyurie, insuffisance rénale, trouble tubulaire rénale ou anomalie de la fonction rénale (voir: "Précautions particulières").

D'autres effets secondaires modérés à sévères rapportés très rarement comprenaient sudation accrue, fièvre, troubles gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, bilirubinémie, acouphènes, érythème, éruption érythémateuse, éruption psoriasiforme, éruption non spécifiée, urticaire et agranulocytose.

Des réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées (voir: "Précautions particulières").

Comme pour les autres aminosides, une neurotoxicité qui se manifeste par une ototoxicité autant vestibulaire que cochléaire, des troubles auditifs (non définis), peuvent apparaître, et ceci principalement chez des patients en insuffisance rénale dans le cas de posologies ou de traitements prolongés (voir: "Précautions particulières").

Lors des études cliniques réalisées avec Isepacine, on a rarement constaté une ototoxicité chez les patients testés recevant quotidiennement une dose unique de 8 ou 15 mg par kg. Dans ces études, l'ototoxicité était définie comme une augmentation reproductible du seuil  $\geq 20$  dB à deux fréquences standard ou plus dans la même oreille. Les patients présentant pour la première fois des modifications audiométriques à l'audiogramme final ont été considérés aussi comme présentant une ototoxicité. L'incidence de l'ototoxicité demeure la même, indépendamment de la dose utilisée.

D'autres effets secondaires ont été très rarement rapportés avec Isepacine: douleur ou inflammation au site d'injection, bouffées de chaleur, vasospasmes, vasodilatation, palpitations, tachycardie, bronchite, dyspnée, pleurésie purulente, troubles respiratoires non spécifiques, trouble du goût, nausées, vomissements, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, selles molles, diarrhée, troubles gastro-intestinaux non spécifiques, frissons, vertiges, étourdissement, paresthésies, euphorie, somnolence, prurit, éruption maculopapuleuse, leucopénie, thrombocythémie et lymphangite.

Chez les patients pédiatriques, la plupart des effets furent légers à modérés. Une phlébite s'est rarement produite. Les effets secondaires rapportés très rarement comprenaient cyanose, hématurie, nervosité et oligurie. Fièvre, frissons et candidose, qui étaient graves, apparurent également très rarement. La relation entre effets secondaires et le traitement par Isepacine n'a pas toujours été clairement démontrée, certains patients recevant plusieurs médicaments qui, dans certains cas, comprenaient d'autres antibiotiques.

Les anomalies biologiques éventuellement en rapport avec le traitement par Isepacine comprenaient une augmentation du nombre d'éosinophiles, des modifications de l'hémoglobine, une élévation des ALT (SGPT) et AST (SGOT), des phosphatases alcalines, de la créatinine sérique, du BUN et des cylindres urinaires.

**Précautions particulières:** Les patients traités par aminosides doivent être contrôlés en raison du potentiel oto- et néphrotoxique de ces produits.

Comme les autres aminosides, Isepacine est potentiellement néphrotoxique. C'est pourquoi la fonction rénale doit être surveillée de près pendant le traitement et, si nécessaire, la dose d'isépamicine doit être adaptée ou le traitement arrêté. Le risque de néphrotoxicité est plus important chez les patients présentant une altération de leur fonction rénale, chez ceux qui reçoivent de fortes doses ou un traitement prolongé, ainsi que chez le sujet âgé.

En outre, une perte d'audition ou un dysfonctionnement vestibulaire peuvent apparaître, principalement chez les patients présentant une lésion rénale préexistante et chez les patients à fonction rénale normale mais traités avec des doses plus élevées et/ou pendant de plus longues périodes que celles recommandées.

On dosera périodiquement l'azote uréique du sang (BUN), la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine. Lorsque c'est faisable, des audiogrammes en série sont recommandés, particulièrement chez les patients à haut risque. En effet, tout comme avec les autres aminosides, des modifications de la fonction rénale et de la fonction du huitième nerf crânien ne peuvent également se manifester qu'après le traitement.

Les signes d'ototoxicité (étourdissements, vertiges, ataxie, acouphènes, bourdonnement dans les oreilles ou perte d'audition) requièrent une adaptation de la dose ou un arrêt du traitement.

Une surveillance des fonctions rénales et du huitième nerf crânien est recommandée pendant le traitement, en particulier chez les patients dont on sait ou chez lesquels on suspecte qu'ils présentent une fonction rénale diminuée, soit au début, soit en cours de traitement. Il est possible que des pics et/ou vallées sériques excessifs d'aminosides augmentent le risque de toxicité rénale et de toxicité pour le huitième nerf crânien.

L'urine doit être analysée en vue de détecter une diminution du poids spécifique, une élimination accrue des protéines et la présence de cellules ou de cylindres urinaires.

Chez les patients présentant des brûlures sur une vaste surface du corps, une modification de la pharmacocinétique peut provoquer une réduction des concentrations sériques en aminoside. Chez ces patients, une mesure des taux sériques d'isépamicine est particulièrement importante, comme base d'adaptation de la dose.

L'administration simultanée ou séquentielle d'autres substances néphrotoxiques peut augmenter le risque d'apparition de néphrotoxicité (voir rubrique "Interactions").

Bien qu'un blocage neuromusculaire ou une paralysie respiratoire n'aient pas été observés avec Isepacine lors des études cliniques, ils ont été rapportés chez des animaux recevant d'autres aminosides à des doses considérablement supérieures à celles recommandées en clinique.

Les aminosides doivent dès lors être utilisés avec prudence chez les patients présentant des troubles neuromusculaires, tels que parkinsonisme ou botulisme infantile, ces médicaments pouvant théoriquement aggraver la faiblesse musculaire en raison de leurs effets de type curarisant sur la jonction neuromusculaire.

D'autres facteurs qui peuvent augmenter le risque de toxicité pour les patients sont un âge avancé et la déshydratation. Les patients âgés peuvent avoir une fonction rénale diminuée, qui peut ne pas apparaître de manière évidente dans les résultats des tests de dépistage de routine tels que BUN ou mesure de la créatinine. Une détermination de la clairance en créatinine peut s'avérer des plus utiles.

Chez ces patients, une surveillance de la fonction rénale pendant le traitement par Isepacine est particulièrement importante, tout comme elle l'est avec les autres aminosides. Les patients doivent être hydratés pendant le traitement.

Un syndrome de type Fanconi, avec aminoacidurie et acidose métabolique, a été rapporté chez certains adultes et enfants traités avec d'autres aminosides.

On a démontré l'existence d'une allergie croisée parmi les aminosides.

Comme c'est le cas avec les autres aminosides, le traitement par Isepacine peut provoquer une prolifération excessive de microorganismes non sensibles. Si cela se produit, un traitement approprié est indiqué.

Isepacine contient une quantité minime de métabisulfite de sodium ou de sulfite de sodium comme antioxydant. Les sulfites peuvent provoquer des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques, potentiellement létaux ou moins sévères chez certaines personnes sensibles. Une sensibilité au sulfite s'observe plus fréquemment chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

**Grossesse et lactation:** Les antibiotiques de type aminoside traversent le placenta et peuvent ainsi provoquer un préjudice foetal quand ils sont administrés à des femmes enceintes. Cependant, des effets secondaires graves chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né n'ont pas été rapportés chez les femmes enceintes traitées avec des aminosides autres que la streptomycine. On ne sait pas si l'isépamicine peut causer un préjudice foetal quand on l'administre à des femmes enceintes, ni si elle peut affecter la capacité de reproduction. C'est pourquoi Isepacine ne sera utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice du traitement pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Bien que l'isépamicine soit éliminée en quantité très faible dans le lait maternel, on décidera soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Isepacine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

**Interactions:** In vitro un mélange d'un aminoside avec un antibiotique de type bêtalactamine (pénicilline ou céphalosporine) peut induire une inactivation mutuelle importante. Même quand un aminoside et un médicament de type pénicilline sont administrés séparément, par des voies différentes, une réduction de la demi-vie sérique ou des taux sériques de l'aminoside a été rapportée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale et chez certains patients à fonction rénale normale. Habituellement, une telle inactivation de l'aminoside n'est cliniquement significative que chez des patients à fonction rénale sévèrement altérée.

Dans une étude clinique, la coadministration de pipéracilline chez des patients présentant une affection rénale en stade terminal n'a affecté aucun des paramètres pharmacocinétiques de l'isépamicine.

L'utilisation systémique ou topique concomitante et/ou séquentielle d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, tels qu'aciclovir, amikacine, amphotéricine B, bacitracine, céfaloridine, cisplatine, colistine, gentamicine, kanamicine, néomycine, nétilmicine, paromomycine,

polymyxine B, streptomycine, tobramycine, vancomycine et viomycine, devra être évitée.

L'utilisation concomitante d'Isepacine avec des diurétiques, tels que l'acide éthacrynique ou le furosémide, devra être évitée puisque ces diurétiques peuvent eux-mêmes induire une ototoxicité. En outre, quand ils sont administrés par voie intraveineuse, il est possible que les diurétiques augmentent la toxicité de l'aminoside en modifiant la concentration de l'antibiotique dans le sérum et les tissus.

La possibilité de blocage neuromusculaire et de paralysie respiratoire devra être prise en considération, particulièrement si les aminosides sont administrés à des patients recevant des agents exerçant un blocage neuromusculaire tels que la succinylcholine, la tubocurarine ou le décaméthonium, des anesthésiques ou des transfusions massives de sang anticoagulé au citrate. S'il se produit un blocage neuromusculaire, on peut y remédier par l'administration de sels de calcium.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:** Pas d'application.

**Surdosage:** En cas de surdosage ou de réaction toxique, une hémodialyse contribuera à éliminer l'isépamicine du sang. Cette procédure est particulièrement importante pour les patients présentant une altération de leur fonction rénale.

**Conservation:** A conserver entre 2° C et 30° C.

**Validité:** 36 mois. Voir la date de péremption mentionnée sur l'emballage. Ex. Vervaldatum: / Date de pér.: / Haltbar bis: 12/2004. Cela signifie que le médicament peut être utilisé jusqu'en décembre 2004.

**Délivrance:** Sur prescription médicale.

**Dernière mise à jour de la notice:** 06.04.1998.

**Prix:** Isepacine 100: 391 F. (Af)(Bf)(Bh) / Isepacine 250: 897 F. (Af)(Bf)(Bh) / Isepacine 500: 1.389 F. (Af)(Bf)(Bh).

R/