

Monographie

SOLUTION OTO-OPHTALMIQUE GARASONE

POMMADE OPHTALMIQUE GARASONE

(phosphate sodique de bétaméthasone USP et sulfate de gentamicine USP)

Corticostéroïde topique et antibiotique

**Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, Quebec H9H 4M7**

**Date de préparation :
Le 8 mars 2011**

**Numéro de la
demande: 145106**

NOM DU MÉDICAMENT

SOLUTION OTO-OPHTALMIQUE GARASONE

POMMADE OPHTALMIQUE GARASONE

(phosphate sodique de bétaméthasone USP et sulfate de gentamicine USP)

ACTION ET PHARMACOLOGIE

GARASONE associe les actions anti-inflammatoire et anti-allergique du phosphate sodique de bétaméthasone à l'action bactéricide à large spectre du sulfate de gentamicine. Le phosphate sodique de bétaméthasone inhibe la réaction inflammatoire de l'œil et de l'oreille aux irritants mécaniques, chimiques ou immunologiques, tandis que le sulfate de gentamicine fait preuve d'activité *in vitro* contre une multitude de bactéries gram-négatives et gram-positives pathogènes.

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES

Usage ophtalmique : Les préparations GARASONE sont indiquées pour le traitement de l'inflammation oculaire lorsque l'emploi concomitant d'un agent antimicrobien est jugé nécessaire, par exemple dans les cas de blépharoconjonctivite staphylococcique. GARASONE est indiqué pour le traitement des infections non purulentes du segment antérieur de l'œil causées par des bactéries sensibles à la gentamicine, lorsque l'action anti-inflammatoire du phosphate sodique de bétaméthasone est également indiquée, comme dans les cas de conjonctivite allergique printanière et phlycténulaire, de blépharite non purulente, de kératite interstitielle sclérosante postopératoire et de brûlure thermique ou chimique superficielle de la cornée.

Dans les cas d'affection opiniâtre du segment antérieur de l'œil ou de maladie profonde de l'œil, il peut être nécessaire de recourir à un traitement administré par voie générale. En pareil cas, la solution oto-ophtalmique GARASONE peut aussi être utilisée comme traitement adjuvant.

Usage otique : La solution oto-ophtalmique GARASONE est également indiquée pour le traitement des lésions du conduit auditif externe attribuable, par exemple, à une otite externe aiguë, à une dermatite eczématiforme, à une dermatite séborrhéique ou à un eczéma de contact surinfecté par des micro-organismes sensibles.

CONTRE-INDICATIONS

Les préparations GARASONE sont contre-indiquées chez les sujets ayant manifesté une hypersensibilité à l'un de leurs ingrédients, à d'autres aminosides ou à d'autres corticostéroïdes.

Usage ophtalmique

L'usage ophtalmique est contre-indiqué dans les cas de kératite épithéliale herpétique (kératite dendritique), de vaccine, de varicelle et de nombreuses autres maladies virales de la cornée et de la conjonctive, d'infections mycobactériennes de l'œil ou de l'oreille, de trachome et d'infections fongiques des annexes de l'œil.

L'utilisation d'une association médicamenteuse alliant un corticostéroïde à un antibiotique est contre-indiquée à la suite du retrait d'un corps étranger de la cornée ou en présence de lésions circonscrites d'évolution rapide et d'origine virale, comme celles provoquées par l'herpès, et chez les patients qui n'ont plus de membrane tympanique ou dont les membranes tympaniques sont perforées. Comme dans le cas de tout autre médicament à usage ophtalmique contenant du chlorure de benzalkonium,

les patients doivent s'abstenir de porter des lentilles cornéennes souples pendant leur traitement par la solution oto-ophtalmique GARASONE.

Usage otique

L'emploi de la solution oto-ophtalmique GARASONE est contre-indiqué chez les patients qui n'ont plus de membrane tympanique ou dont la membrane tympanique est perforée.

MISES EN GARDE

Généralités

Si l'emploi de la solution oto-ophtalmique ou de la pommade ophtalmique GARASONE n'entraîne pas rapidement une réponse clinique, des évaluations plus poussées s'imposent.

Usage ophtalmique

La solution oto-ophtalmique GARASONE doit être réservée à un usage topique. Elle ne doit jamais être injectée sous la conjonctive ni être introduite directement dans la chambre antérieure de l'œil.

L'usage ophtalmique prolongé des préparations GARASONE peut occasionner une augmentation de la pression intra-oculaire chez certaines personnes qui ont des antécédents familiaux de glaucome à angle ouvert, qui présentent une forte myopie ou qui sont diabétiques. C'est pourquoi il convient de surveiller cette pression systématiquement lorsque le traitement doit durer 10 jours ou plus. Des cas de perforation ont été signalés lorsque des préparations topiques contenant des corticostéroïdes ont été utilisées chez des patients souffrant de maladies provoquant l'amincissement de la cornée ou de la sclérotique. L'emploi ophtalmique prolongé de corticostéroïdes topiques peut entraîner la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures. Une uvéite antérieure aiguë peut survenir chez les personnes qui y sont prédisposées, surtout les personnes de race noire. L'emploi prolongé peut également inhiber la réponse immunitaire, d'où une augmentation du risque de surinfection de l'œil.

Dans les cas d'affection purulente aiguë de l'œil, l'utilisation de stéroïdes peut masquer une infection ou aggraver une infection existante.

Bien que les corticostéroïdes soient contre-indiqués dans les cas d'herpès aigu de la cornée, leur emploi peut se justifier au moment où la lésion est en voie de guérison pour éviter qu'elle ne laisse une cicatrice. On doit cependant user d'une grande prudence et surveiller étroitement le patient. Chez les personnes ayant des antécédents d'herpès de la cornée, l'usage ophtalmique ou otique de corticostéroïdes topiques peut réactiver la maladie.

L'emploi de stéroïdes après le traitement chirurgical de la cataracte peut retarder la cicatrisation et favoriser l'apparition de phlycténules par infiltration.

Usage otique

Lorsqu'on emploie la solution oto-ophtalmique GARASONE dans l'oreille, il faut envisager la possibilité d'effets toxiques sur le nerf auditif. Des études réalisées auprès d'animaux ont montré que la gentamicine peut être absorbée par voie générale lorsqu'elle est appliquée sur le conduit auditif externe; en effet, on en a décelé dans le sérum et l'urine après un tel emploi.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Dans le cadre de traitements prolongés à l'aide de préparations contenant des corticostéroïdes telles que GARASONE, on doit envisager la possibilité d'une infection par des micro-organismes résistants, y compris des champignons, particulièrement en présence d'une ulcération cornéenne persistante rebelle au traitement classique. En atténuant l'inflammation, les stéroïdes peuvent masquer les symptômes d'affections oculaires graves ou aggraver une infection existante imputable à des

micro-organismes résistant à la gentamicine. En pareil cas, ou encore si une irritation se produit ou une hypersensibilité à la solution oto-ophtalmique GARASONE se manifeste, il faut cesser l'emploi de GARASONE et instaurer un traitement approprié.

Des études cliniques ont révélé que des micro-organismes auparavant sensibles à la gentamicine y étaient devenus résistants en cours de traitement. Bien qu'une telle éventualité soit rare, on ne doit pas en écarter la possibilité. Une résistance croisée entre la gentamicine et d'autres aminosides a été mise en évidence. En effet, des bactéries rendues artificiellement résistantes, en laboratoire, à des aminosides font aussi preuve de résistance à la gentamicine. En revanche, des isolats cliniques de bactéries peuvent se montrer sensibles à la gentamicine et résistantes à d'autres aminosides, et vice versa.

On doit cesser d'employer les préparations GARASONE lorsque survient une irritation, puisqu'une hypersensibilité à l'un de leurs ingrédients pourrait en être la cause. Une allergénicité croisée a été mise en évidence parmi les aminosides et parmi les corticostéroïdes (voir la section ***CONTRE-INDICATIONS***).

Pour éviter les risques de contamination du produit et d'infection croisée, éviter d'employer le même flacon de médicament pour le traitement des infections de l'oreille et de l'œil. L'emploi d'un même flacon par plus d'une personne peut favoriser la propagation d'une infection. La solution peut devenir contaminée si la pointe du compte-gouttes entre en contact avec quelque surface que ce soit, y compris l'œil.

Usage ophtalmique

Il convient de vérifier la pression intra-oculaire (tonométrie) fréquemment lorsqu'on utilise ces préparations à des fins ophtalmiques (voir la section **MISES EN GARDE**). On doit également examiner l'œil malade à l'aide d'une lampe à fente à la recherche d'une kératite dendritique.

On doit s'abstenir d'utiliser une association médicamenteuse alliant un antibiotique et un anti-inflammatoire pour le traitement initial des ulcères cornéens qui pourraient être imputables à *Pseudomonas aeruginosa*. Il est plus prudent d'utiliser seulement un agent anti-infectieux pour commencer. La pommade ophtalmique GARAMYCIN serait indiquée dans les cas d'ulcères imputables à *Pseudomonas*. Si le patient semble réagir favorablement au traitement anti-infectieux, on suggère alors d'y adjoindre un anti-inflammatoire afin de réduire au minimum la formation de tissu fibreux et cicatriciel sur la cornée.

Des cultures palpébrales et des antibiogrammes peuvent s'imposer si les signes et symptômes persistent ou réapparaissent malgré l'emploi des préparations GARASONE selon les directives.

Usage otique

Pour réduire au minimum le risque d'ototoxicité, il est suggéré de prendre les précautions suivantes : Employer la solution oto-ophtalmique GARASONE le moins longtemps possible; donner des instructions précises au patient sur la posologie et la durée du traitement. Interrompre le traitement en cas d'hypoacousie, d'acouphène, de vertige ou de perte d'équilibre. Il convient de revoir le patient pour déceler tout signe d'ototoxicité de GARASONE de 5 à 7 jours après le début du traitement et régulièrement par la suite.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de GARASONE chez les enfants de moins de 8 ans n'ont pas été établies.

Grossesse et allaitement

L'innocuité des préparations topiques à base de corticostéroïdes et d'antibiotiques n'a pas été établie chez la femme enceinte. Par conséquent, les médicaments appartenant à la même classe pharmacologique que GARASONE ne doivent être employés chez la femme enceinte que si les avantages potentiels l'emportent sur le risque pour le fœtus.

Puisqu'on ignore si l'administration topique de corticostéroïdes peut donner lieu à une absorption générale du médicament suffisante pour qu'on en décèle dans le lait maternel, on devra décider s'il vaut mieux que la patiente cesse d'allaiter ou de prendre le médicament, selon l'importance que revêt le traitement pour elle.

EFFETS INDÉSIRABLES

Usage ophtalmique : Les effets indésirables signalés avec l'emploi de GARASONE comprennent les suivants : élévation de la pression oculaire, hypersensibilité qui se manifeste par une augmentation de l'hyperémie ou de l'œdème oculaires et des sensations de brûlure et de picotement.

Les effets indésirables observés lors de l'utilisation d'autres associations alliant des corticostéroïdes à des agents anti-infectieux comprennent : sensibilisation allergique à l'antibiotique; élévation de la pression intra-oculaire accompagnée d'un risque de glaucome et, en de rares cas, d'altération du nerf optique; formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure; apparition de phlycténules par infiltration après le traitement chirurgical de la cataracte, surinfection de l'œil due à des agents pathogènes comme le virus de l'herpès, et ralentissement, par le stéroïde, de la cicatrisation des lésions.

Les préparations qui contiennent des corticostéroïdes peuvent également entraîner une uvéite antérieure ou une perforation du globe oculaire. Des cas de mydriase, d'altération de l'acuité visuelle et des champs visuels, de perte de l'accommodation et de ptose ont également été signalés.

L'emploi ophtalmique de sulfate de gentamicine peut causer une irritation oculaire passagère. L'application des préparations ophtalmiques peut aussi causer un bref picotement.

Usage otique : Il convient de toujours songer au risque d'ototoxicité de ces préparations et d'exercer le suivi régulier du patient qui s'impose (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS**, **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas d'ototoxicité (hypoacousie, acouphène, vertige, perte d'équilibre, ataxie ou oscillopsie) ont été signalés à la suite de l'emploi de préparations otiques à base de gentamicine, en présence de perforation de la membrane du tympan ou de tubes de drainage. L'ototoxicité se traduisait surtout par des manifestations vestibulaires et était généralement associée à un traitement de longue durée. Toutefois, des cas d'ototoxicité ont également été signalés après 5 à 7 jours de traitement. Dans certains cas, les symptômes (hypoacousie, acouphène, vertige, perte d'équilibre, ataxie ou oscillopsie) ont persisté.

SURDOSAGE

Symptômes : L'emploi exagérément prolongé de corticostéroïdes topiques peut entraîner l'inhibition de l'axe hypophysio-surrénalien, ce qui peut se solder par une insuffisance surrénalienne secondaire et provoquer des manifestations d'hypercorticisme, y compris le syndrome de Cushing.

Une seule surdose de gentamicine ne devrait occasionner aucun symptôme.

Traitement : Dans les cas de surdosage aux corticostéroïdes, il convient d'administrer un traitement symptomatique. Les symptômes d'hypercorticisme aigu sont pratiquement réversibles.

Traiter le déséquilibre électrolytique, si nécessaire. En cas de toxicité chronique, il convient de mettre fin à la corticothérapie très progressivement.

En temps normal, une seule surdose ne devrait pas commander de traitement; toutefois, on peut éliminer la gentamicine du sang par hémodialyse ou dialyse péritonéale. L'hémodialyse permet de retirer de 80 à 90 % environ de la gentamicine du système circulatoire en 12 heures. La dialyse péritonéale semble moins efficace.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Solution oto-ophtalmique GARASONE

Gouttes ophtalmiques : Instiller 2 gouttes de solution dans le sac conjonctival de l'œil malade, 3 ou 4 fois par jour. Pendant la phase aiguë, on peut administrer 2 gouttes toutes les 2 heures.

Pommade ophtalmique GARASONE : Appliquer une mince couche de pommade sur la région atteinte 3 ou 4 fois par jour. Il est possible de réduire le nombre d'applications quotidiennes lorsque l'on constate que le patient réagit favorablement au traitement. La pommade peut également être utilisée au coucher en complément des instillations de solution oto-ophtalmique pendant le jour.

Une amélioration survient généralement dans les 48 heures, et les signes et les symptômes disparaissent habituellement dans les 2 semaines. Dans le cas d'affections chroniques, l'arrêt de la corticothérapie doit se faire en réduisant graduellement la fréquence des applications.

Solution oto-ophtalmique GARASONE

Usage otique : Débarrasser le conduit auditif de toute trace de cérumen ou de débris. Instiller 3 ou 4 gouttes de solution dans l'oreille malade 3 fois par jour, ou selon les instructions du médecin. Le patient devrait être couché sur le côté. Instiller la solution dans l'oreille malade et laisser le patient dans cette position pendant plusieurs minutes pour faciliter la pénétration du médicament dans le conduit auditif. Si on le préfère, on peut insérer une mèche de coton dans le conduit auditif, puis la saturer de solution. Maintenir la mèche de coton humide en ajoutant de la solution aux 4 heures. Remplacer la mèche de coton toutes les 24 heures.

À la suite de l'obtention d'une réaction favorable, réduire la posologie graduellement et cesser d'employer le médicament une fois que le patient est guéri.

Il convient de revoir le patient pour déceler tout signe d'ototoxicité de 5 à 7 jours après le début du traitement et régulièrement par la suite.

PRÉSENTATION

Solution oto-ophtalmique GARASONE – flacons compte-gouttes de 7,5 mL

Chaque millilitre de solution stérile contient 3,0 mg de gentamicine (sous forme de sulfate, USP) et 1,0 mg de bétaméthasone (sous forme de phosphate sodique, USP), du borate de sodium, du chlorure de sodium, du citrate de sodium dihydraté, de l'édétate disodique, de l'eau purifiée, du phosphate dibasique de sodium, du phosphate monobasique de sodium, ainsi que du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation.

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Pommade ophtalmique GARASONE – tubes de 3,5 g

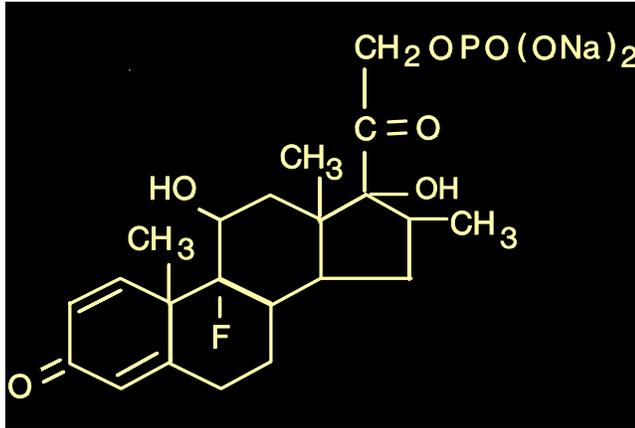
Chaque gramme de pommade stérile contient 3,0 mg de gentamicine (sous forme de sulfate, USP) et 1,0 mg de bétaméthasone (sous forme de phosphate sodique, USP) dans un excipient d'huile minérale et de paraffine molle.

Conserver entre 15 et 30 C.

PHARMACOLOGIE

PHOSPHATE SODIQUE DE BÉTAMÉTHASONE

Formule développée :



Dénomination chimique : Phosphate disodique-21 de 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione

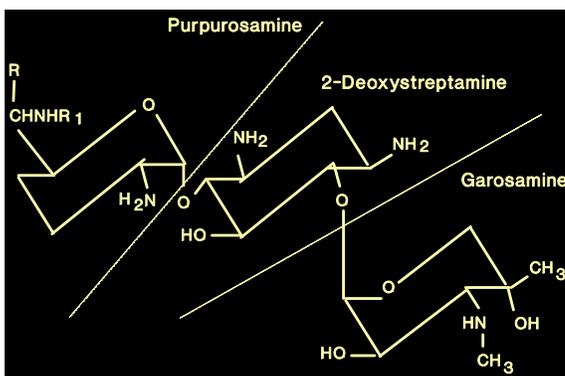
Formule moléculaire : C₂₂H₂₈FN₂O₈P

Poids moléculaire : 516,41

Description

Le phosphate sodique de bétaméthasone est une poudre hygroscopique, inodore, amère, de couleur blanche ou blanchâtre. Il est franchement soluble dans l'eau et dans l'alcool méthylique.

SULFATE DE GENTAMICINE



La gentamicine est un mélange des trois substances suivantes :

	<u>Nom</u>		<u>Formule</u>	<u>Poids</u>
	<u>moléculaire</u>		<u>moléculaire</u>	
a)	gentamicine C ₁	R=CH ₃ , R ₁ =CH ₃	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	477,61
b)	gentamicine C ₂	R=CH ₃ , R ₁ = H	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	463,59
c)	gentamicine C _{1a}	R = H, R ₁ = H	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	449,56

Les proportions relatives de C₁, C_{1a} et C₂ varient de 25 à 50 %, de 15 à 40 % et de 20 à 50 %.

Description

Le sulfate de gentamicine est un antibiotique hydrosoluble dérivé de l'actinomycète *Micromonospora purpurea*. C'est une poudre de couleur blanche à crème, facilement soluble dans l'eau et moyennement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone. Le phosphate disodique de bétaméthasone est un corticostéroïde hydrosoluble dont l'activité anti-inflammatoire est d'environ 25 fois celle de l'hydrocortisone. Le mécanisme par lequel il diminue l'inflammation n'est pas entièrement élucidé, mais on pense qu'il pourrait comporter une freination de l'accumulation de macrophages, une diminution de l'infiltration de granulocytes et une inhibition de la libération des

médiateurs de l'inflammation. L'effet anti-inflammatoire rapide de la bétaméthasone est dû à sa grande vitesse d'absorption et de transport dans les tissus.

Dans le plasma, le phosphate sodique de bétaméthasone a une demi-vie d'environ 6,5 heures. On estime toutefois que sa demi-vie biologique est plus longue, allant de 36 à 72 heures. Le phosphate sodique de bétaméthasone se trouve rapidement capté par les tissus oculaires puisque les concentrations moyennes trouvées dans la cornée, l'humeur aqueuse et l'iris de lapins ont atteint en moyenne 1,76, 0,48 et 0,77 µg/g de tissu, après application sur la cornée de 50 mg de phosphate sodique de bétaméthasone tritié. Après quatre heures, les concentrations avaient atteint en moyenne 0,4, 0,016 et 0,18 µg/g de tissu. Le médicament et son métabolite ont disparu de la cornée et de l'iris avec une demi-vie approximative d'une heure. La demi-vie d'élimination à partir de l'humeur aqueuse fut légèrement plus longue. L'absorption de gentamicine dans l'humeur aqueuse a été étudiée chez le lapin, par l'application de solution ou de pommade à base de gentamicine seule ou de gentamicine et de phosphate sodique de bétaméthasone, sur les paupières d'yeux sains ou d'yeux enflammés par abrasion mécanique de la cornée ou l'application d'hydroxyde de sodium à 10 %. À la suite de l'application locale de la solution à 0,3 % (2 gouttes toutes les 15 minutes pendant une heure) sur l'œil avec cornée abrasée, la concentration de gentamicine dans l'humeur aqueuse était de 0,4 µg/mL une demi-heure après l'application.

L'application d'un trait de 1,3 cm (1/2 pouce) de pommade à 0,3 % a donné une concentration de 1,6 µg/mL dans l'humeur aqueuse une heure après l'application. L'absorption de gentamicine n'a pas été modifiée par la présence du phosphate sodique de bétaméthasone. L'étendue des concentrations d'antibiotique trouvées dans l'humeur aqueuse, au cours de cette étude, dépasse la concentration minimale inhibitrice de la plupart des souches de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les gouttes otiques GARASONE appliquées dans l'oreille n'ont pas fait l'objet d'études semblables de pharmacocinétique.

MICROBIOLOGIE

La gentamicine est active contre les bactéries gram-positives couramment responsables des infections de l'œil et de l'oreille : staphylocoques coagulase-positifs et coagulase-négatifs, streptocoques non hémolytiques et bêta-hémolytiques du groupe A, et *Diplococcus pneumoniae*.

La gentamicine est également active contre les bactéries gram-négatives, notamment : *Pseudomonas aeruginosa*, espèces *Proteus* indole-positives et indole-négatives, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (bacille de Friedlander), *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacter aerogenes*, espèces *Providencia* et *Herellea vaginicola*.

Les concentrations relativement élevées qui sont atteintes localement à la suite d'applications de GARASONE peuvent être bactéricides pour des bactéries qui ne sont que légèrement sensibles *in vitro* à de faibles concentrations.

Activité contre les espèces *Pseudomonas* dans les yeux de lapins

L'application externe ou sous-conjonctivale de gouttes de gentamicine a produit une amélioration très remarquable dans environ les deux tiers des cas, chez des lapins dont la cornée était infectée par *Pseudomonas aeruginosa*; cinq jours après le début du traitement, les yeux traités par la gentamicine ne présentaient plus qu'une hyperémie minime, alors qu'on pouvait observer, dans les yeux non traités, une perforation cornéenne et une atteinte avec perte d'une étendue considérable de tissu cornéen et conjonctival.

Dans une enquête clinique ayant porté sur 216 cas d'otorrhée infectieuse, les études microbiologiques ont révélé que les agents étiologiques étaient les suivants, par ordre de fréquence :

<i>Staphylococcus aureus</i>	76 (35 %)
<i>Pseudomonas</i> spp.	70 (32 %)
<i>Proteus</i> spp.	14 (6 %)
<i>Escherichia coli</i>	9 (4 %)
Autres micro-organismes gram-négatifs, seuls ou en association	47 (23 %)

TOXICOLOGIE (OPHTALMOLOGIQUE)

Toxicité aiguë : Vingt cobayes et rats albinos ont été traités à l'aide d'une goutte de solution titrée à 0,1% de phosphate sodique de bétaméthasone et de sulfate de gentamicine à 0,3 %. Aucun effet toxique local ou général n'a été observé et l'examen microscopique des yeux n'a révélé aucune modification pathologique. Chez le rat, les DL₅₀ obtenues pour la gentamicine et le phosphate sodique de bétaméthasone étaient de 371 mg/kg et de 955 mg/kg respectivement.

Tolérance oculaire subaiguë : Des lapins ont été traités par l'application de 0,1 mL d'une association de phosphate sodique de bétaméthasone (0,1%) et de sulfate de gentamicine (0,3%), neuf fois par jour, cinq jours par semaine, pendant trois semaines. On n'a observé qu'une légère hyperémie intermittente de la conjonctive dans certains cas. Dans un essai analogue réalisé avec la pommade, certains sujets ont manifesté un blépharospasme passager.

Toxicité oculaire chronique : Douze lapins de Nouvelle-Zélande ont été répartis en deux groupes comprenant chacun un nombre égal de mâles et de femelles. L'un des groupes recevait un placebo composé de l'excipient de la préparation seulement, tandis que l'autre groupe était traité par la préparation de bétaméthasone-gentamicine sous forme de pommade ou de solution, trois fois par jour pendant 12 semaines. Ni le placebo ni l'association n'ont causé de modifications pathologiques en ce

qui concerne le poids corporel, la formule sanguine, les taux d'AST (SGOT) et d'ALT (SGPT), d'azote uréique sanguin, la glycémie et le taux de protéines totales dans le sérum ou l'urine.

Les gouttes otiques GARASONE n'ont pas fait l'objet d'études d'ototoxicité particulières.

ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité des préparations oto-ophtalmiques de sulfate de gentamicine ont été décrites¹⁻¹⁸.

Innocuité :

Un essai clinique ouvert a été réalisé auprès de patients atteints de kératite marginale staphylococcique, de conjonctivite allergique compliquée d'une infection bactérienne, de kératoconjonctivite phlycténulaire ou de conjonctivite printanière¹⁹. Les patients ont reçu soit une goutte de solution contenant de la bétaméthasone et de la gentamicine 4 fois par jour, soit une application de pommade 3 fois par jour. La majorité des patients ont présenté une réaction favorable, sans augmentation anormale de la pression intraoculaire ni réactions défavorables graves.

Innocuité et efficacité :

Dans le cadre de deux études réalisées à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et contrôle par placebo, on a comparé la solution oto-ophtalmique GARASONE et la pommade ophtalmique GARASONE à leurs ingrédients respectifs pour le traitement de la blépharoconjonctivite staphylococcique chronique²⁰. La pommade ophtalmique GARASONE s'est révélée nettement supérieure au placebo ou à ses propres ingrédients au chapitre de la cote totale attribuée aux signes. De plus, la solution oto-ophtalmique GARASONE s'est révélée nettement plus efficace que le placebo et que la gentamicine, quoique équivalente à la bétaméthasone, pour les paramètres à l'étude. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

BIBLIOGRAPHIE

1. KANSKI, J. J. « The prevention and management of post-operative bacterial endophthalmitis », *Trans Ophthalmol Soc UK*, vol. 94, avril 1974, p. 19-28.
2. KANSKI, J. J. « Treatment of late endophthalmitis associated with filtering blebs », *Arch Ophthalmol*, vol. 91, mai 1974, p. 339-343.
3. SMOLIN, G. « Proteus endophthalmitis », *Arch Ophthalmol*, vol. 91, mai 1975, p. 419-420.
4. DUNNE, J. A., et J. P. Travers. « Double-blind clinical trial of topical steroids in anterior uveitis », *Brit J Ophthalmol*, vol. 63, 1979, p. 762-767.
5. BRON, A. J. « The treatment of bacterial infections of the eye », *Documenta Ophthalmologica Proc Series. New Developments in Ophthalmology*, Nijmegen, du 16 au 18 octobre 1975, vol. 7, p. 39-60.
6. JAIN, I. S., S. K. Amba et S. D. Gupta. « Topical corticosteroids and intraocular pressure in high myopia II. Study relationship of pressure response to age, dioptric power, degenerative changes in eye and scleral rigidity », *Indian J Ophthalmol*, vol. 21, sept. 1973, p. 108-111.
7. TURNER, J. S. fils, E. Staats, H. H. Stone et R. Logan. « Use of gentamicin in preparing the chronically infected ear for tympanoplastic surgery », *Southern Med J*, vol. 59, janv. 1966, p. 94-97.
8. FEDERSPIL, P. « Use of gentamicin in ear, nose, and throat infections », *J Infect Dis*, vol. 119, avril-août 1969, p. 465-470.
9. FEDERSPIL, P. « La gentamycine en oto-rhino-laryngologie et dans la chirurgie cervico-faciale », *G Ital Chemother*, vol. 16, janv.-sept. 1969, p. 412-417.
10. MENDONCA, D. « The topical use of gentamicin in otorrhea », *Practitioner*, vol. 203, déc. 1969, p. 786-788.
11. HOUESHELL, J. W., et W. Hennessey. « Gentamicin in canine otitis externa », *Vet Med Small Anim Clin*, vol. 67, juin 1972, p. 625-628.

12. MITTELMAN, H. « Ototoxicity of "ototopical" antibiotics: past, present, and future », *Trans Am Acad Opth & Otol*, vol. 76, nov.-déc. 1972, p. 1432-1443.
13. LUMBA, S. P., et H. L. Chopra. « The topical use of gentamicin (Genticyn Ear Drops) in chronic otorrhoea », *Antiseptic*, vol. 70, déc. 1973, p. 854-857.
14. WEBSTER, F. L., B. H. Whyard, R. W. Brandt et W. G. Jones. « Treatment of otitis externa in the dog with Gentocin otic », *Can Vet Jour*, vol. 15, n° 6, juin 1974, p. 176-177.
15. GYDÉ, M. L. « L'otorrhée : un défi pour l'otologiste », *Ann Otolaryng* (Paris), vol. 91, n° 9, juin 1974, p. 459-474.
16. GYDÉ, M. C. « When the weeping stopped. An otologist views, otorrhea and gentamicin », *Arch Otolaryngol*, vol. 102, sept. 1976, p. 542-546.
17. GYDÉ, M. C., et R. F. Randall. « A double-blind comparative study of trimethoprim-sulfacetamide-polymyxin B versus gentamicin in the treatment of otorrhea », *Clin Therap*, vol. 1, n° 5, 1978, p. 303-316.
18. GYDÉ, M. C., D. Norris et E. C. Kavalec. « The weeping ear: clinical re-evaluation of treatment », *J Int Med Res*, vol. 10, n° 5, 1982, p. 333-340.
19. ABEL, R., *et al.* « An Open Clinical Trial of GARASONE Ophthalmic Solution and Ointment in Microbial Allergic Ocular Inflammation », S77-008 et S77-009, Schering-Plough Corporation.
20. BRODRICK, J., *et al.* « A Multicentric Clinical Trial of GARASONE Ophthalmic in Staphylococcal Blepharconjunctivitis », S77-006 et S77-007, Schering-Plough Corporation.
21. HÉLAL, A. « Aminoglycoside eardrops and ototoxicity », *Can Adverse Drug React Newsl*, vol. 7, n° 2, 1997, p. 3. (Également publié dans *CMAJ*, vol. 156, n° 7, 1997, p. 1056-1058.)
22. STOCKWELL, M. « Gentamicin ear drops and ototoxicity: update. », *Can Adverse Drug React Newsl*, vol. 11, n° 1, 2001, p. 3. (Également publié dans *CMAJ*, vol. 164, n° 1, 2001, p. 160.)