

MONOGRAPHIE

^{Pr}**GENTAMICIN(E)**

GENTAMICINE (SOUS FORME DE SULFATE) DANS DU CHLORURE DE SODIUM
À 0,9 % INJECTABLE
(1,0 mg/mL, 1,2 mg/mL et 1,6 mg/mL)

ANTIBIOTIQUE

CORPORATION BAXTER
Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Date de préparation :
8 MARS 1994

Date de révision :
28 AOÛT 2012

Numéros de la présentation : 17254, 17259, 17265, 17597 et 142283

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI..... | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 19 |
| SURDOSAGE..... | 25 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 26 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 30 |
| PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION | 30 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 31 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 32 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 32 |
| ESSAIS CLINIQUES | 33 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 33 |
| MICROBIOLOGIE..... | 34 |
| TOXICOLOGIE | 38 |
| RÉFÉRENCES | 39 |
| | |
| PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS..... | 40 |

GENTAMICIN(E)

Gentamicine (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et concentration | Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique |
|-----------------------|--|--|
| Intraveineuse | Solution pour injection intraveineuse / <ul style="list-style-type: none">• 1,0 mg/mL de gentamicine (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable• 1,2 mg/mL de gentamicine (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable• 1,6 mg/mL de gentamicine (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable | Aucun n'est pertinent sur le plan clinique. <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est indiqué dans le traitement des infections graves suivantes :

Bactériémies et septicémies, infections des voies respiratoires, infections des voies urinaires, infections des os, de la peau et des tissus mous (y compris les brûlures) et infections intra-abdominales, notamment les péritonites.

Gentamicin(e) est cliniquement efficace dans le traitement d'infections graves causées par les souches sensibles des bactéries suivantes : *Pseudomonas aeruginosa*, espèces du genre *Proteus* (productrices et non productrices d'indole), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* et espèces du genre *Staphylococcus* (uniquement les souches sensibles à la méthicilline)*.

* L'emploi de Gentamicin(e) peut être envisagé pour le traitement d'infections à staphylocoques lorsque d'autres médicaments potentiellement moins toxiques sont contre-indiqués et que des tests de sensibilité bactérienne ainsi que le jugement clinique le justifient.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de la gentamicine et d'autres antibactériens, Gentamicin(e) doit uniquement être utilisé pour traiter des infections causées par des bactéries sensibles ou présumées telles. Lorsqu'ils existent, les résultats de cultures et les renseignements sur la sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier le traitement antibactérien. En l'absence de ces renseignements, les données sur l'épidémiologie locale et les profils de sensibilité peuvent guider le choix empirique d'un traitement.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

En raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire associée au vieillissement, une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients âgés. Gentamicin(e) doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement vestibulaire ou cochléaire préexistant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées [≥ 65 ans]**).

Enfants (≤ 12 ans) :

Une adaptation posologique est nécessaire chez les enfants (y compris chez les nourrissons et les nouveau-nés, prématurés ou à terme). L'utilisation de Gentamicin(e) peut ne pas être appropriée chez certains enfants; d'autres produits contenant une concentration supérieure de gentamicine (comme la gentamicine pour injection, en flacons injectables de 10 mg/mL ou de 40 mg/mL) peuvent alors être utilisés dans cette population. La gentamicine pour injection doit être administrée avec prudence et seulement s'il n'existe aucune autre option thérapeutique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Populations particulières, Enfants; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants [≤ 12 ans]; PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

CONTRE-INDICATIONS

- Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques graves à d'autres aminosides en raison d'une sensibilité croisée connue à des médicaments de cette classe.
- Gentamicin(e) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la gentamicine, à l'un ou à l'autre de ses ingrédients ou à l'un des composants du récipient (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

- Les aminosides étant potentiellement néphrotoxiques, notamment Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable), il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant le traitement, puis à intervalles réguliers au cours du traitement. Pendant le traitement, il importe de maintenir des concentrations sériques thérapeutiques maximales et minimales adéquates de gentamicine, de même que d'éviter toute concentration supérieure potentiellement toxique. Une adaptation posologique est nécessaire chez les enfants et les patients souffrant d'un trouble de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Néphrologie, Populations particulières, Personnes âgées (≥ 65 ans), Enfants (≤ 12 ans), Surveillance et épreuves de laboratoire, Néphrologie; EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- Les aminosides, y compris Gentamicin(e), étant potentiellement ototoxiques, la surveillance étroite d'une éventuelle toxicité pour la huitième paire de nerfs crâniens s'impose chez les patients traités avec Gentamicin(e). L'ototoxicité est habituellement associée à des concentrations sériques élevées et à une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Oto-rhino-laryngologie, Ototoxicité, Surveillance et épreuves de laboratoire, Tests audiométriques; EFFETS INDÉSIRABLES**).
- L'administration préalable ou concomitante et/ou le traitement séquentiel ou l'application topique d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques est à éviter chez les patients traités avec Gentamicin(e) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Oto-rhino-laryngologie, Ototoxicité, Néphrologie; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments**).

Généralités

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est une solution isotonique prête à l'emploi, pour administration par perfusion intraveineuse uniquement. Le produit ne doit être administré par aucune autre voie, quelle qu'elle soit.

Les souches de ces bactéries ne sont pas toutes sensibles à la gentamicine. Ainsi, en présence d'infections graves ou potentiellement mortelles, causées par ces microorganismes ou présumées telles, un traitement empirique initial d'association devrait être envisagé en attendant les résultats des tests de sensibilité.

Pour réduire le risque de toxicité associé à Gentamicin(e), une attention particulière doit être accordée à la détermination d'une posologie appropriée. Il faut faire preuve de prudence lorsque Gentamicin(e) est prescrit aux patients atteints ou soupçonnés d'être atteints d'un trouble de la fonction rénale, auditive, vestibulaire ou neuromusculaire.

Chez les patients ayant de faibles réserves de potassium, il importe d'effectuer à intervalles réguliers une détermination des électrolytes. En outre, la possibilité d'une hypokaliémie ne doit jamais être écartée chez les patients susceptibles d'avoir de faibles réserves de potassium et auxquels des médicaments cytotoxiques ou des diurétiques sont administrés.

Gentamicin(e) contient du sulfate de gentamicine dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). Les solutions qui renferment des ions sodium doivent être utilisées avec une grande prudence, sinon évitées, en présence d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une insuffisance rénale grave et d'états cliniques comportant un œdème s'accompagnant d'une rétention de sodium.

Il importe d'assurer une hydratation adéquate des patients pendant le traitement.

L'emploi de Gentamicin(e) peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles ou résistants. En cas d'échec du traitement, prescrire un traitement approprié.

Système cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Les effets de la gentamicine injectable sur le prolongement de la repolarisation cardiaque, l'allongement de l'intervalle QT ou l'augmentation du risque de développement d'arythmies cardiaques, notamment de torsades de pointes, ne sont pas connus.

Oto-rhino-laryngologie

Ototoxicité

Chez les patients traités avec Gentamicin(e), la fonction de la huitième paire de nerfs crâniens (racines cochléaire et vestibulaire) doit faire l'objet d'une attention particulière, car elle est parfois le siège d'atteintes qui ne se manifestent qu'une fois le traitement terminé et qui sont habituellement irréversibles. L'ototoxicité, lorsqu'elle se manifeste par une perte auditive dans les fréquences élevées, précède habituellement la perte auditive cliniquement détectable; elle peut toutefois être décelée par une évaluation audiolinguistique. Des effets ototoxiques (acouphènes, bourdonnements d'oreilles), y compris une grave surdité totale, irréversible et généralement bilatérale, ainsi qu'une toxicité vestibulaire (nausées, vomissements, étourdissements, atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens, nystagmus, vertiges et ataxie) ont été signalés, principalement chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal, ou encore chez des patients traités à doses élevées ou pendant une période prolongée. Afin de réduire le risque d'ototoxicité chez un patient qui signale la présence d'acouphènes ou une perte auditive pendant son traitement, le médecin doit recommander une évaluation audiolinguistique. Si un patient traité avec Gentamicin(e) manifeste des signes d'ototoxicité, interrompre la prise de ce médicament et poursuivre le traitement avec un agent non ototoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), la posologie doit alors être adaptée de manière à ce que la concentration sérique minimale soit inférieure à 2 µg/mL. De plus, une bonne hydratation du patient est nécessaire pour réduire le risque d'ototoxicité (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire;**

Évaluation audiolgique). Chez les patients présentant un risque élevé, on pourra envisager une évaluation audiolgique avant d'amorcer le traitement.

Gentamicin(e) doit être utilisé avec prudence, sachant que les effets toxiques peuvent être cumulatifs chez les patients présentant une hypoacousie neurosensorielle, les patients âgés, les patients souffrant d'une déficience visuelle, d'une néphropathie, d'une bactériémie, d'une forte fièvre ou de déshydratation. En outre, certaines personnes sont génétiquement prédisposées aux effets ototoxiques induits par les aminosides.

L'utilisation préalable d'autres aminosides et l'administration concomitante de diurétiques ont été associées à une atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens; l'emploi de Gentamicin(e) doit donc être évité chez les patients qui reçoivent ces agents en traitement séquentiel ou concomitant (voir **EFFETS INDÉSIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Appareil digestif

Des maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été observées dans le cadre de l'utilisation de nombreux antibiotiques, y compris la gentamicine pour injection. La gravité des MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Il importe donc d'envisager le diagnostic de MACD chez les patients qui, après une antibiothérapie (quel que soit l'agent antibactérien utilisé), présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon. Certains rapports font état de MACD survenues plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Une antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et ainsi favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B impliquées dans le développement des MACD. Les MACD peuvent être une cause importante de morbidité et de mortalité. Elles peuvent aussi être réfractaires aux traitements antimicrobiens.

En cas de diagnostic présumé ou confirmé de MACD, il est conseillé de prendre des mesures thérapeutiques appropriées. Lorsque la MACD est bénigne, elle répond généralement à l'arrêt du traitement par l'agent antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut administrer des liquides, des électrolytes et des suppléments protéiques, ainsi qu'un agent antibactérien dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est prouvée. Chez certains patients gravement atteints, il convient d'évaluer si une intervention chirurgicale s'impose, lorsqu'elle est justifiée d'un point de vue clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie (y compris d'anaphylaxie fatale), de choc hypotensif, d'œdème de Quincke, d'œdème laryngé et de bronchospasme ont été signalés chez des patients ayant reçu de la gentamicine pour injection. Gentamicin(e) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (allergiques) à un aminoside, quel qu'il soit. En cas

de réaction d'hypersensibilité, la prise de Gentamicin(e) doit être interrompue. En présence d'une réaction d'hypersensibilité aiguë grave (anaphylaxie ou constriction des voies aériennes), un traitement d'urgence doit être administré selon le tableau clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Système nerveux

Des effets neurologiques indésirables (vertiges, démarche ataxique, étourdissements, engourdissement, fourmillements, contractions musculaires, convulsions et crise épileptique), y compris des effets indésirables graves (polyneuropathie motrice et/ou sensitivo-motrice, encéphalopathie, etc.), ont été signalés à la suite de l'administration de gentamicine pour injection à des patients. Dans l'éventualité d'une réaction neurotoxique, la prise de Gentamicin(e) doit immédiatement être interrompue.

Des cas de paresthésie, tétanie, signe de Chvostek positif, signe de Trousseau positif et confusion mentale ont été signalés pendant et après un traitement à la gentamicine pour injection chez des patients souffrant d'hypomagnésémie, d'hypocalcémie et d'hypokaliémie. Dans les mêmes circonstances, les effets chez les nourrissons ont été décrits comme étant une tétanie et une faiblesse musculaire. Une surveillance des électrolytes est requise chez les patients traités avec Gentamicin(e). En présence d'une paresthésie, d'un signe de Chvostek positif ou d'un signe de Trousseau positif, chez l'adulte comme chez le nourrisson, il convient d'amorcer une thérapie visant à rétablir l'équilibre électrolytique (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire, Électrolytes; EFFETS INDÉSIRABLES**).

Agent bloquant neuromusculaire

Une attention particulière doit être accordée aux patients traités avec Gentamicin(e) qui présentent des troubles neuromusculaires (myasthénie grave, maladie de Parkinson, etc.) connus ou soupçonnés. En présence de signes de paralysie respiratoire, l'administration de Gentamicin(e) doit être immédiatement interrompue. Des soins de soutien doivent être administrés selon les indications cliniques.

Les aminosides, y compris la gentamicine pour injection, peuvent aggraver la faiblesse musculaire, puisqu'ils peuvent provoquer des effets imitant ceux du curare sur la jonction neuromusculaire. Le plus souvent, des effets neuromusculaires sont observés après l'application sur des surfaces séreuses (p. ex., après injection intrapleurale ou instillation péritonéale). Le blocage neuromusculaire (paralysie flasque, pupilles dilatées et faiblesse des muscles respiratoires) est généralement lié à la dose et spontanément résolutif. Des cas de blocage neuromusculaire et de syndromes pseudo-myasthéniques associés à la prise de gentamicine pour injection ont été signalés. La récupération peut être lente après un blocage neuromusculaire induit par la gentamicine, et un blocage prolongé a été associé à l'administration à long terme de gentamicine. Des cas de blocage neuromusculaire et de paralysie respiratoire ont été signalés chez des chats exposés à des doses élevées de sulfate de gentamicine (40 mg/kg) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**).

L'injection rapide d'antibiotiques de la classe des aminosides, y compris la gentamicine, peut provoquer un blocage neuromusculaire; le temps de perfusion de Gentamicin(e) doit donc être d'au moins 30 minutes.

Éviter l'utilisation concomitante de myorelaxants aux propriétés curarisantes (inhibiteurs de la fonction neuromusculaire) et de tout autre agent potentiellement neurotoxique susceptible de provoquer une dépression respiratoire. La possibilité d'un blocage neuromusculaire et d'une paralysie respiratoire doit être prise en considération lorsque Gentamicin(e) est administré à des patients qui reçoivent des myorelaxants ou des agents paralysants, comme c'est couramment le cas pour des patients sous anesthésie. Les patients qui reçoivent une transfusion massive de sang citraté (anticoagulé) peuvent aussi ressentir une faiblesse causée par une baisse des taux de calcium libre. Chez l'adulte comme chez le nourrisson, l'administration de sels de calcium ou de néostigmine permet de neutraliser, le cas échéant, le blocage neuromusculaire provoqué par la prise de gentamicine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments**).

Ophthalmologie

Des effets indésirables graves (baisse de l'acuité visuelle, oscillopsie et perte de vision partielle) associés à la prise de gentamicine pour injection ont été signalés. Si Gentamicin(e) provoque des troubles de la vision, cesser le traitement ou adapter la posologie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Néphrologie

Des cas d'insuffisance rénale aiguë, de nécrose tubulaire, de néphropathie toxique et de néphrite interstitielle ont été signalés chez des patients hospitalisés ou en dialyse ayant reçu de la gentamicine pour injection. Un cas d'insuffisance rénale aiguë mortelle a été signalé chez un patient ayant reçu par inadvertance une dose de gentamicine pour injection supérieure à la dose recommandée. Des rapports font également état de néphropathies toxiques consécutives à l'administration d'une seule dose d'aminoside. Il est habituellement possible de remédier à une lésion rénale aiguë en interrompant la prise de l'aminoside, mais cette pathologie peut aussi entraîner une urémie grave, voire causer le décès. En de rares occasions, il arrive que certaines modifications de la fonction rénale ne se manifestent que peu de temps après la fin du traitement. Évaluer la fonction rénale de base et assurer un suivi régulier des analyses de laboratoire (urine et fonction rénale), car il a été démontré que les patients exposés à des doses élevées ou à un traitement prolongé présentent un risque accru de néphrotoxicité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**). Si un patient montre des signes de néphrotoxicité, cesser la prise de Gentamicin(e) et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL.

Il convient d'agir avec circonspection au moment de prescrire Gentamicin(e) à des enfants (y compris les nouveau-nés, prématurés ou à terme), à des personnes âgées, à des patientes et des patients présentant un trouble de la fonction rénale avéré ou soupçonné, des signes de néphrotoxicité, des concentrations sériques élevées, une déshydratation, une hypovolémie, un état de choc ou une hépatopathie. La posologie de Gentamicin(e) doit être adaptée de manière à assurer un effet thérapeutique adéquat, sans toutefois occasionner des concentrations sanguines potentiellement toxiques. Pendant le traitement, éviter les concentrations sériques maximales supérieures à 12 µg/mL et les concentrations minimales supérieures à 2 µg/mL.

L'administration préalable d'autres agents potentiellement néphrotoxiques et l'utilisation concomitante de Gentamicin(e) et de diurétiques, d'agents antimicrobiens ou antinéoplasiques sont à éviter. Une atteinte des tubules proximaux du rein ayant provoqué un pseudo-syndrome de Fanconi (glycosurie, aminoacidurie, acidose métabolique et pertes électrolytiques) et une insuffisance rénale ont été signalées chez certains adultes et nourrissons traités avec des aminosides, y compris de la gentamicine pour injection. Un déséquilibre électrolytique et un pseudo-syndrome de Fanconi peuvent survenir, même en l'absence d'une baisse de la clairance de la créatinine induite par des aminosides. Le cas échéant, administrer un traitement permettant de remédier à la perte d'électrolytes, selon les indications cliniques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Populations particulières

Grossesse

Gentamicin(e) ne doit pas être administré aux femmes enceintes, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques pour le fœtus. L'utilisation de gentamicine pour injection chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée. Les aminosides, y compris la gentamicine, traversent la barrière placentaire et peuvent pénétrer dans le sérum fœtal et le liquide amniotique, et de nombreux cas de surdité congénitale bilatérale totale et irréversible chez des enfants dont les mères avaient reçu de la streptomycine pendant leur grossesse ont été signalés. Des cas de faiblesse musculaire grave ont été signalés à la suite de l'administration de gentamicine pour injection à des nouveau-nés.

Allaitement

Gentamicin(e) peut avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités; il importe donc de décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. L'innocuité et l'efficacité de la gentamicine pour injection chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. La gentamicine est excrétée dans le lait maternel humain; il est donc possible que des concentrations de gentamicine détectables soient présentes chez les nourrissons allaités.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

En raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire liée au vieillissement, il est probable que les patients âgés présentent une atteinte de la fonction rénale et que le temps d'élimination de la gentamicine soit plus long, ce qui ne transparaît pas nécessairement dans les résultats de tests de dépistage de routine comme la mesure de l'azote uréique ou de la créatinine sérique. Chez ces patients, la détermination de la clairance de la créatinine peut être d'une utilité accrue. Une évaluation de la fonction rénale est requise avant et pendant le traitement par Gentamicin(e). Gentamicin(e) doit être prescrit avec prudence aux patients atteints ou soupçonnés d'être atteints d'un trouble de la fonction rénale, auditive, vestibulaire ou neuromusculaire. Il en va de même des patients qui présentent une atteinte vestibulaire ou cochléaire préexistante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées [≥ 65 ans]; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (≤ 12 ans)

Des concentrations sériques plus élevées et une demi-vie d'élimination prolongée ont été signalées chez les enfants (y compris les nourrissons et les nouveau-nés, prématurés ou à terme). Une adaptation posologique est requise chez les enfants. L'administration de Gentamicin(e) peut ne pas être appropriée chez certains enfants (y compris les nouveau-nés et les nourrissons). Le cas échéant, d'autres produits injectables d'une concentration supérieure en gentamicine (p. ex., gentamicine pour injection, en flacon de 10 mg/mL ou de 40 mg/mL) peuvent être utilisés en prenant certaines précautions et en mesurant périodiquement la concentration sérique et la fonction rénale au cours du traitement.

Des cas de paresthésie, tétanie, signe de Chvostek positif, signe de Trousseau positif et confusion mentale ont été signalés pendant et après un traitement avec de la gentamicine pour injection chez des patients souffrant d'hypomagnésémie, d'hypocalcémie et d'hypokaliémie. Dans les mêmes circonstances, les effets chez les nourrissons ont été décrits comme étant une tétanie et une faiblesse musculaire. Des cas de pseudo-syndrome de Fanconi, d'acidoaminoacidurie et d'acidose métabolique ont été signalés chez certains adultes et nourrissons traités avec de la gentamicine pour injection. Le cas échéant, il est impératif de rétablir l'équilibre électrolytique par un traitement approprié, chez l'adulte comme chez le nourrisson (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants [≤ 12 ans]; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Profil pharmacocinétique**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La gentamicine pour injection a mis en évidence certains résultats anormaux lors des épreuves de laboratoire décrites plus bas. Bien qu'il s'agisse de conclusions isolées, les résultats anormaux obtenus lors des épreuves cliniques de laboratoire pourraient être associés à des signes et symptômes cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par exemple, la tétanie et la faiblesse musculaire sont peut-être associées à une hypomagnésémie, à une hypocalcémie et à une hypokaliémie. Les analyses suivantes devraient être effectuées, à moins que le médecin traitant n'en décide autrement.

Néphrologie

Évaluer les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale effectuées en laboratoire avant le traitement, puis régulièrement au cours du traitement.

Concentrations sériques du médicament

Surveiller les concentrations sériques maximales et minimales de gentamicine au cours du traitement par Gentamicin(e) pour assurer le maintien de concentrations sériques adéquates et prévenir les concentrations potentiellement toxiques. Éviter les concentrations sériques maximales supérieures à 12 µg/mL et les concentrations minimales supérieures à 2 µg/mL. Cesser le traitement par Gentamicin(e) si ces concentrations sont dépassées. Si le traitement ne peut pas être interrompu, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique maximale soit inférieure à 2 µg/mL.

Électrolytes

Surveiller les électrolytes chez les patients traités par Gentamicin(e).

Évaluation audiolologique

Une évaluation audiolologique préalable au traitement par Gentamicin(e) peut être requise chez les patients présentant une atteinte connue ou soupçonnée des fonctions auditive ou vestibulaire, ou un risque accru d'atteinte auditive. Si un patient se plaint d'acouphènes ou d'une perte d'acuité auditive au cours d'un traitement par Gentamicin(e), il est conseillé au médecin de lui faire subir une évaluation audiolologique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Parmi les effets indésirables associés à Gentamicin(e), les plus fréquemment signalés sont la néphrotoxicité (y compris une insuffisance rénale aiguë, une nécrose des tubules rénaux et une néphropathie toxique) et l'ototoxicité (y compris une perte auditive irréversible).

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les données d'essais cliniques ne sont pas disponibles. Les effets indésirables des médicaments sont tirés de rapports de déclaration d'effets indésirables produits dans le cadre d'études rétrospectives, il est donc difficile de déterminer la fréquence des effets indésirables courants et rares que pourrait provoquer la gentamicine.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Anémie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose transitoire, éosinophilie, augmentation ou baisse de la numération des réticulocytes et thrombocytopénie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Perte auditive irréversible, acouphènes, bourdonnements d'oreilles, perte auditive dans les fréquences élevées, atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens, étourdissements, vertiges, ataxie et nystagmus.

Troubles de la vue

Troubles visuels.

Troubles gastro-intestinaux

Anorexie, nausées, hypersalivation, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, stomatite et hémorragie gastro-intestinale.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Irritations localisées, brûlure généralisée, phlébite, alopecie, douleur au site d'injection, atrophie des tissus sous-cutanés ou nécrose adipeuse suggérant une irritation locale, réaction fébrile, infection au site d'injection, thrombose veineuse ou phlébite prenant naissance au site d'injection et extravasation.

Troubles hépatobiliaires

Splénomégalie et hépatomégalie transitoire.

Troubles du système immunitaire

Syndrome de Stevens-Johnson, œdème laryngé, bronchospasme, réactions anaphylactoïdes, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, purpura, splénomégalie, hépatomégalie transitoire, engourdissement, fourmillements, fièvre, éruptions cutanées, urticaire, prurit et démangeaisons.

Investigations

Augmentation des taux de transaminases sériques (SGOT et SGPT), de LDH sérique et de bilirubine, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Hypervolémie.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Douleurs articulaires.

Troubles du système nerveux

Paresthésie du nerf trijumeau, étourdissements, vertiges, ataxie, nystagmus, engourdissement, fourmillements, contractions musculaires, tremblements, neuropathie périphérique,

encéphalopathie, convulsions, syndrome myasthénique, crises épileptiques, méningite séreuse, céphalées, léthargie, confusion et dépression.

Troubles psychiatriques

Syndrome cérébral organique aigu.

Troubles urinaires et rénaux

Insuffisance rénale, élévation du taux d'azote uréique du sang, augmentation du taux sanguin de créatinine, oligurie, protéinurie, azotémie non oligurique, présence de cylindres et cellules, aminoacidurie, acidose métabolique, pertes électrolytiques, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie et hypomagnésémie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dépression respiratoire, détresse respiratoire et fibrose pulmonaire.

Troubles vasculaires

Tachycardie, hypotension et hypertension.

Anomalies des résultats biologiques et hématologiques

| Test | Effet | Commentaire clinique |
|-------------------------------------|--------------|--|
| Concentration sérique de créatinine | Élévation | Une élévation du taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique au-dessus de la valeur de référence est l'indice d'une néphrotoxicité. |
| Taux d'azote uréique du sang | Élévation | <p>Une lésion rénale aiguë (LRA) chez les patients ayant une fonction rénale normale correspond à une augmentation absolue du taux de créatinine sérique dépassant $\geq 0,3$ mg/dL (26,4 mM) la valeur de référence ou à une augmentation du <u>taux de créatinine sérique</u> ≥ 50 %. Chez les patients souffrant d'une néphropathie chronique, une LRA correspond à une augmentation de la créatinine sérique ≥ 50 %.</p> <p>Chez les patients ayant au départ une fonction rénale normale, une augmentation du taux d'azote uréique du sang de 10 mg/dL est considérée comme un marqueur de LRA; il en va de même des patients souffrant d'une néphropathie chronique présentant une augmentation du taux d'azote uréique du sang ≥ 50 %.</p> <p>Si la néphrotoxicité survient pendant le traitement avec Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable), cesser la prise de Gentamicin(e) et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. Si le traitement ne peut pas être interrompu, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale ne dépasse pas 2 μg/mL et surveiller la fonction rénale.</p> |

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Surdité, ototoxicité, atteinte auditive, troubles vestibulaires (ataxie et troubles de l'équilibre).

Troubles de la vue

Oscillopsie, déficience visuelle, diminution de l'acuité visuelle et vision trouble.

Troubles généraux et réactions liées à l'administration

Réactions liées à la perfusion : tremblements et frissons.

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, dyspnée, anaphylaxie (y compris un cas fatal*), maladie sérique* et choc hypotensif.

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os

Faiblesse musculaire et spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux

Blocage neuromusculaire.

Troubles urinaires et rénaux

Néphropathie toxique, nécrose tubulaire aiguë et néphrite interstitielle; pseudo-syndrome de Fanconi; glycosurie; pertes électrolytiques provoquant hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie ou hypophosphatémie; alcalose métabolique.

* Il n'est pas certain que cet effet soit attribuable à Gentamicin(e).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Éviter d'utiliser Gentamicin(e) (administration préalable ou concomitante et/ou traitement séquentiel ou application topique de gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) en association avec des médicaments potentiellement neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques (voir **Interactions avec d'autres médicaments**).

Éviter l'utilisation concomitante de Gentamicin(e) et d'autres médicaments susceptibles de causer un blocage neuromusculaire (voir **Interactions avec d'autres médicaments**).

Aperçu

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) ne doit pas être administré en concomitance avec les médicaments potentiellement néphrotoxiques, ototoxiques ou neurotoxiques présentés dans le tableau qui suit, ni après la prise de ces médicaments. Des cas de blocage neuromusculaire et de paralysie respiratoire ont été signalés chez des chats traités avec des doses élevées (40 mg/kg) de gentamicine. La possibilité que ces effets surviennent chez l'humain doit être envisagée lorsque des aminosides, y compris Gentamicin(e), sont administrés, peu importe la voie utilisée, à des patients qui reçoivent des anesthésiants ou des agents bloquants neuromusculaires ou des transfusions massives de sang citraté (anticoagulé).

Interactions avec d'autres médicaments

| Nom | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|-------------------|--|--|
| <p><u>Agents antimicrobiens</u></p> <p>Aminosides (p. ex., amikacine, kanamycine, paromomycine, streptomycine, tobramycine), Amphotéricine B</p> <p>Céphalosporines (p. ex., céphaloridine et céphalothine)</p> <p>Clindamycine</p> <p>Polymyxine B, Polymyxine E (colistine)</p> <p>Vancomycine Carbénicilline, Pipéracilline</p> | <p>P</p> <p>P</p> | <p>Risque accru de néphrotoxicité, neurotoxicité ou ototoxicité</p> <p>Des cas de réduction de la demi-vie de la gentamicine sérique ont été signalés chez des patients atteints d'une insuffisance rénale grave ayant reçu de la carbénicilline et de la pipéracilline en concomitance avec de la gentamicine pour injection.</p> | <p>Éviter l'administration concomitante ou séquentielle.</p> <p>Surveiller les résultats des tests de laboratoire (urine et fonction rénale). En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL.</p> <p>Effectuer ou faire subir une évaluation audiolgologique.</p> <p>Éviter l'administration concomitante ou séquentielle.</p> |
| <p><u>Agents cholinergiques</u> (p. ex., la néostigmine et la pyridostigmine)</p> | P | La gentamicine est un antagoniste de la néostigmine et de la pyridostigmine. | Éviter l'utilisation concomitante. |

| Nom | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|-------------|--|--|
| <u>Diurétiques de l'anse</u> (p. ex., bumétanide, acide éthacrynique, furosémide et pirétanide) | P | Augmentation du risque d'effets ototoxiques et néphrotoxiques des aminosides, y compris la gentamicine | Éviter l'utilisation concomitante de Gentamicin(e) et de diurétiques de l'anse. Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. Adapter la posologie de Gentamicin(e) en cas de manifestation d'une anomalie fonctionnelle rénale. Surveiller les signes d'ototoxicité. |
| <u>Agents bloquants neuromusculaires et analgésiques opioïdes</u> (p. ex., atracurium, alfentanil, décaméthonium, fentanyl, succinylcholine, sulfentanil, trimétaphan, tubocurarine et vécuronium) | P | Augmentation du risque de blocage neuromusculaire | Éviter l'utilisation concomitante. Surveiller la fonction respiratoire. Dispenser des soins de soutien en présence d'une interaction. |
| <u>Agents antinéoplasiques</u> (p. ex., carboplatine et cisplatine) | P | Augmentation du risque de néphrotoxicité et/ou de neurotoxicité | Éviter l'administration concomitante ou séquentielle. Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL. |
| <u>Agents immunodépresseurs</u> (p. ex., cyclosporine et tacrolimus) | P | Augmentation du risque de néphrotoxicité et/ou de neurotoxicité | Éviter l'administration concomitante ou séquentielle. Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL. |

| Nom | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--------------------------------|-------------|--|--|
| Zalcitabine | P | Augmentation du risque de néphrotoxicité et/ou de neurotoxicité | Éviter l'administration concomitante ou séquentielle. Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL. |
| Mannitol | P | Augmentation du risque de néphrotoxicité et/ou de neurotoxicité | Éviter l'administration concomitante ou séquentielle. Surveiller les résultats des tests de laboratoire (urine et fonction rénale). En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL. |
| Agalsidase α et β | P | Inhibition de l'activité intracellulaire de l'alpha-galactosidase | Éviter l'utilisation concomitante. |
| Indométhacine | P | Augmentation des concentrations sériques de gentamicine chez les nourrissons | Éviter l'utilisation concomitante. Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. En présence d'une néphrotoxicité, cesser la prise du médicament et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de Gentamicin(e), adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 µg/mL. |
| Magnésium | P | Augmentation du risque de blocage neuromusculaire | Éviter l'utilisation concomitante. L'utilisation concomitante peut entraîner une intensification du relâchement musculaire. |

P = Publications

Interactions médicament-vaccin

Gentamicin(e) peut entraver la réponse immunitaire au vaccin à virus vivant contre la typhoïde et réduire l'efficacité du vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin); par conséquent, son administration en concomitance avec ces vaccins est à éviter.

Gentamicin(e) peut accroître le risque de blocage neuromusculaire s'il est administré en concomitance avec la toxine botulinique. Éviter l'utilisation concomitante. En cas d'administration concomitante, surveiller la fonction respiratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est une solution isotonique de sulfate de gentamicine prête à utiliser pour administration par perfusion intraveineuse uniquement. Ne pas administrer Gentamicin(e) par voie intramusculaire.

Le type de récipient de Gentamicin(e) pourrait ne pas convenir à une utilisation chez les enfants (y compris les nourrissons et les nouveau-nés, prématurés ou à terme). La gentamicine pour injection (fioles de 10 mg/mL ou 40 mg/mL pour injection) pourrait être mieux adaptée aux schémas posologiques pour cette population. La pharmacocinétique de la gentamicine chez les nouveau-nés (prématurés ou à terme) se distingue de celle des enfants plus âgés par une clairance rénale prolongée. L'utilisation de produits de référence spécialisés et d'autres produits contenant une concentration supérieure de gentamicine (p. ex. gentamicine pour injection, 10 mg/mL ou 40 mg/mL) peut alors être envisagée chez les enfants (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Profil pharmacocinétique**).

Gentamicin(e) doit être administré par perfusion d'une durée de 30 minutes à 2 heures, afin de réduire le risque de blocage neuromusculaire.

Chaque dose de Gentamicin(e) doit être administrée selon la gravité de l'infection, le poids du patient, son âge et l'état de sa fonction rénale. Le poids corporel du patient doit être obtenu pour établir la posologie appropriée. Chez les patients obèses, il convient de calculer la dose initiale d'après le poids corporel ajusté.

Une attention particulière doit être accordée à des facteurs tels qu'un âge avancé ou la présence d'un trouble rénal ou d'un état de santé pouvant prédisposer le patient aux effets toxiques de la gentamicine (diabète, troubles des fonctions auditive et vestibulaire, otite moyenne ou antécédents d'otite moyenne, utilisation antérieure de médicaments ototoxiques, etc.), de même

qu'aux patients présentant une hypersensibilité génétique à l'ototoxicité induite par les aminosides.

La gentamicine étant principalement éliminée par les reins, la fonction rénale de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement. Il existe une étroite corrélation entre la concentration de créatinine sérique et la demi-vie sérique de la gentamicine, il est donc conseillé de suivre ces résultats de laboratoire pour déterminer l'intervalle entre les doses.

Adapter la posologie chez les patients dont la fonction rénale est atteinte afin d'assurer un effet thérapeutique adéquat, tout en évitant de recourir à des concentrations de gentamicine potentiellement toxiques. Évaluer les concentrations thérapeutiques de gentamicine à l'état d'équilibre, puis chaque semaine.

Évaluer une concentration de gentamicine sérique après la dose (maximale) et avant la dose (minimale) afin de pouvoir mesurer les concentrations thérapeutiques adéquates critiques, tout en évitant les concentrations potentiellement toxiques. Éviter les concentrations supérieures à 12 µg/mL en adaptant la posologie dès que la concentration maximale est atteinte (30 à 60 minutes après la fin de la perfusion). Éviter les concentrations supérieures à 2 µg/mL en adaptant la posologie dès que la concentration minimale est atteinte (moins de 30 minutes avant la perfusion de la prochaine dose). Réduire au minimum la durée du traitement par Gentamicin(e) en tenant compte de l'objectif du traitement et des risques acceptables propres à chaque patient.

Dose recommandée et adaptation posologique

Infections des voies urinaires

Les concentrations de gentamicine dans l'urine et les tissus rénaux sont très élevées. La posologie recommandée pour Gentamicin(e) chez les patients souffrant d'une infection chronique ou itérative des voies urinaires inférieures et dont la fonction rénale est normale est soit de 160 mg une fois par jour, soit de 80 mg deux fois par jour, pendant 7 à 10 jours. Chez les adultes pesant moins de 60 kg, la dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel par jour, administrée en une seule dose.

Les patients atteints d'une infection des voies urinaires supérieures (p. ex., pyélonéphrite), en particulier en présence de signes d'une atteinte généralisée, doivent être traités suivant l'une des posologies indiquées dans le traitement des infections généralisées.

Comme l'activité de la gentamicine est accrue à un pH de 7,5, il est avantageux d'alcaliniser l'urine des patients traités pour une infection des voies urinaires.

Infections généralisées

La posologie de Gentamicin(e) recommandée chez les patients souffrant d'infections graves et dont la fonction rénale est normale est de 3 mg/kg/jour, répartis en trois (3) doses égales, administrées toutes les 8 heures (Tableau 1).

Les patients atteints d'une infection menaçant le pronostic vital peuvent recevoir jusqu'à 5 mg/kg/jour, répartis en trois (q8h) ou en quatre (q6h) doses égales. La dose doit être réduite à 3 mg/kg/jour dès que l'état du patient le permet (Tableau 1).

Chez les patients souffrant de brûlures étendues, une altération de la pharmacocinétique peut entraîner une réduction des concentrations sériques de gentamicine, et il est donc conseillé d'adapter la posologie de Gentamicin(e) en se fondant sur la concentration sérique.

| Tableau 1. Guide posologique pour les adultes dont la fonction rénale est normale (administrer à intervalles de huit heures) | | | |
|---|-------------|--|--|
| Poids du patient* | | Posologie associée aux infections graves | Posologie associée aux infections menaçant le pronostic vital |
| kg | (lb) | Dose moyenne quotidienne totale (3 mg/kg/jour) Dose usuelle pour le traitement des infections graves dose : 1 mg/kg q8h | Dose moyenne quotidienne totale (5 mg/kg/jour) (réduire la dose dès que l'état du patient le permet) dose : 1,7 mg/kg q8h[†] |
| | | mg/dose q8h | mg/dose q8h |
| 40 | (88) | 40 | 66 |
| 45 | (99) | 45 | 75 |
| 50 | (110) | 50 | 83 |
| 55 | (121) | 55 | 91 |
| 60 | (132) | 60 | 100 |
| 65 | (143) | 65 | 108 |
| 70 | (154) | 70 | 116 |
| 75 | (165) | 75 | 125 |
| 80 | (176) | 80 | 133 |
| 85 | (187) | 85 | 141 |
| 90 | (198) | 90 | 150 |
| 95 | (209) | 95 | 158 |
| 100 | (220) | 100 | 166 |

* Chez les patients obèses, la dose de Gentamicin(e) doit être calculée en fonction du poids corporel ajusté du patient.

[†] Un nouveau calcul de la dose est requis pour l'administration q6h.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. Si un traitement d'une durée de plus de 10 jours est nécessaire, évaluer les fonctions rénale, auditive et vestibulaire au jour 7, puis chaque semaine, car un traitement prolongé est associé à une toxicité accrue. Réduire la dose si l'état du patient le permet.

Posologie chez les populations particulières

Enfants (≤ 12 ans)

Le type de récipient de Gentamicin(e) pourrait ne pas convenir à utilisation chez les enfants (y compris les nourrissons et les nouveau-nés, prématurés ou à terme), et d'autres produits d'une concentration supérieure en gentamicine (comme la gentamicine pour injection en flacons de 10 mg/mL ou 40 mg/mL) peuvent être utilisés pour réduire le volume de perfusion chez les enfants. Ces recommandations posologiques sont fournies à titre de renseignements complémentaires.

La dose recommandée de gentamicine pour injection chez les enfants souffrant d'infections graves et dont la fonction rénale est normale est de 6 mg/kg/jour à 7,5 mg/kg/jour (2 mg/kg à 2,5 mg/kg administrés toutes les huit (8) heures). Les précautions à prendre sont les mêmes que celles prévues pour les adultes.

Chez les nourrissons atteints d'un trouble de la fonction rénale, l'intervalle posologique peut être ajusté comme suit :

- insuffisance rénale légère à modérée : 2,5 mg/kg toutes les 12 heures
- insuffisance rénale grave : 2,5 mg/kg toutes les 24 heures à 48 heures

Nourrissons et nouveau-nés (> 1 semaine)

Chez les nourrissons et les nouveau-nés de plus d'une semaine, la posologie recommandée de Gentamicin(e) pour injection est de 7,5 mg/kg/jour (2,5 mg/kg administrés toutes les huit (8) heures). L'utilisation des doses recommandées a entraîné une grande variabilité des concentrations sériques individuelles dans cette population; il serait donc utile de surveiller les concentrations sériques à intervalles réguliers.

Nouveau-nés, prématurés ou à terme (≤ 1 semaine)

Chez les nouveau-nés (prématurés ou à terme) de moins d'une semaine, la posologie recommandée est de 5 mg/kg/jour (2,5 mg/kg) administrés toutes les 12 heures. La gentamicine doit être utilisée avec prudence chez les nouveau-nés prématurés (nés à 38 semaines d'âge gestationnel ou avant) en raison de l'immaturation de leur fonction rénale.

Les posologies présentées ci-dessus ne doivent pas être considérées comme des lignes directrices strictes, mais plutôt comme des indications permettant de déterminer la posologie appropriée. Il existe différentes méthodes (microbiologiques, enzymatiques, radio-immunologiques, etc.) pour mesurer les concentrations de gentamicine dans les liquides organiques.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme le vieillissement s'accompagne souvent d'une baisse de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale de ces patients est recommandée, avant et régulièrement pendant le traitement.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Une des méthodes d'adaptation posologique consiste à augmenter l'intervalle entre les doses habituellement administrées. Comme il existe une étroite corrélation entre la concentration de créatinine sérique et la demi-vie sérique de la gentamicine, on peut se servir de ce résultat de laboratoire pour déterminer l'intervalle entre les doses. L'intervalle entre les doses (en heures) peut être estimé en multipliant la concentration de créatinine sérique (mg/100 mL) par 8. Par exemple, un patient pesant 60 kg avec une concentration de créatinine sérique de 2 mg/100 mL pourrait recevoir 60 mg (1 mg/kg) toutes les 16 heures (2 x 8).

Chez les patients atteints d'une infection généralisée grave et d'une insuffisance rénale, il serait souhaitable d'administrer un plus grand nombre de doses, mais plus faibles. Après la dose initiale usuelle, une méthode sommaire pour déterminer une posologie réduite pour l'administration de doses à intervalles de 8 heures consiste à diviser la dose normalement recommandée par la concentration de créatinine sérique (Tableau 2). À titre d'exemple, après l'administration d'une dose initiale de 60 mg (1 mg/kg), un patient pesant 60 kg et dont la concentration de créatinine sérique est de 2 mg/100 mL pourrait recevoir 30 mg toutes les 8 heures ($60 \div 2$).

L'état de la fonction rénale peut se détériorer au cours d'un processus infectieux. En cas de détérioration de la fonction rénale, on doit réduire davantage la posologie recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale stable précisée dans les lignes directrices qui suivent.

Tableau 2. Guide d'adaptation posologique pour les patients atteints d'insuffisance rénale (doses administrées à intervalles de huit heures, après la dose initiale habituelle)

| Créatinine sérique (mg/100 mL) | Clairance estimée de la créatinine (mL/min/1,73 m ²) | Pourcentage des doses usuelles présentées au Tableau 1 |
|--------------------------------|--|--|
| ≤ 1 | > 100 | 100 |
| 1,1 – 1,3 | 70 – 100 | 80 |
| 1,4 – 1,6 | 55 – 70 | 65 |
| 1,7 – 1,9 | 45 – 55 | 55 |
| 2 – 2,2 | 40 – 45 | 50 |
| 2,3 – 2,5 | 35 – 40 | 40 |
| 2,6 – 3 | 30 – 35 | 35 |
| 3,1 – 3,5 | 25 – 30 | 30 |
| 3,6 – 4 | 20 – 25 | 25 |
| 4,1 – 5,1 | 15 – 20 | 20 |
| 5,2 – 6,6 | 10 – 15 | 15 |
| 6,7 – 8 | < 10 | 10 |

Chez les adultes qui suivent des traitements d'hémodialyse, la quantité de gentamicine éliminée du sang peut varier. Une séance d'hémodialyse d'une durée de huit heures peut réduire les concentrations sériques de gentamicine d'environ 50 %. La posologie recommandée de Gentamicin(e) à la fin de chaque séance de dialyse est de 1 à 1,7 mg/kg, selon la gravité de l'infection.

Les patients adultes en dialyse péritonéale continue ambulatoire perdent de 3 à 4 mg de gentamicine par litre de dialysat, par jour. Par conséquent, chez un patient qui reçoit 8 L de dialysat par jour, la perte de gentamicine est de 24 à 32 mg par jour. Gentamicin(e) peut être administré par voie intraveineuse pour remplacer les pertes du médicament occasionnées par une dialyse péritonéale. Le volume d'injection approprié est alors calculé en tenant compte de la concentration de gentamicine et de la quantité de médicament requise.

Gentamicin(e) doit être utilisé uniquement pour l'administration intraveineuse. Gentamicin(e) ne doit pas être ajouté directement au liquide de dialyse péritonéale pour le traitement de la péritonite. La réponse clinique obtenue détermine la durée du traitement. Il convient de noter que l'administration de gentamicine par voie intrapéritonéale peut entraîner une toxicité générale.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

La gentamicine n'étant pas métabolisée par le foie, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques. Néanmoins, les patients atteints d'une anomalie fonctionnelle grave présentent un risque accru de néphrotoxicité qui requiert une surveillance attentive de la fonction rénale.

Administration

Gentamicin(e), qui renferme de la gentamicine sous forme de sulfate et du chlorure de sodium à 0,9 %, est offert en récipients en plastique VIAFLEX sous la forme d'une solution isotonique de sulfate de gentamicine prémélangée et prête à utiliser pour administration par perfusion intraveineuse. Gentamicin(e) ne doit pas être dilué ou tamponné avant l'administration. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à cette solution (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

Gentamicin(e) doit être administré à l'aide d'un équipement stérile, et le dispositif d'administration intraveineuse doit être remplacé au moins une fois toutes les 24 heures. Si l'administration est contrôlée par une pompe, il est impératif d'interrompre l'action de pompage avant que le récipient ne soit vide pour prévenir le risque d'embolie gazeuse.

Incompatibilités

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments avant l'injection. De plus, si la coadministration de bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, etc.), d'érythromycine, de Lipiphysan, de sulfadiazine, de furosémide ou d'héparine est nécessaire, ces médicaments doivent être administrés séparément (voir **PARTIE II, MICROBIOLOGIE, Interactions chimiques avec d'autres antimicrobiens**).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

À l'instar d'autres aminosides, la toxicité de la gentamicine (p. ex., néphrotoxicité, effets ototoxiques et blocage neuromusculaire) peut se manifester lorsque les concentrations sériques du médicament dépassent une valeur critique donnée.

Dans l'éventualité d'un surdosage ou de réactions toxiques, l'hémodialyse peut aider à l'élimination de la gentamicine dans le sang et revêt une importance particulière lorsque la fonction rénale est atteinte ou se détériore. Le taux d'élimination de la gentamicine est considérablement moins élevé par dialyse péritonéale que par hémodialyse.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Les aminosides, y compris la gentamicine, agissent en inhibant le processus normal de la synthèse protéique chez les microorganismes sensibles. Les aminosides se caractérisent par une action bactéricide qui dépend de la concentration et par un effet post-antibiotique (EPA) de longue durée. La gentamicine est soluble dans l'eau, propriété qui limite son aptitude à traverser des membranes cellulaires riches en lipides. Son activité est réduite en milieu acide.

La gentamicine est active contre une grande variété de bactéries Gram négatif, y compris *Escherichia coli*, les espèces du genre *Proteus* (productrices et non productrices d'indole), *Pseudomonas aeruginosa*, les espèces du groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* et les espèces du genre *Citrobacter*. Parmi les cocci Gram positif, les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline (SASM) et les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) sont respectivement sensibles et résistants à la gentamicine. En raison du métabolisme anaérobie tolérant des streptocoques et des entérocoques, lequel réduit le potentiel transmembranaire et, par le fait même, limite l'apport en aminoside, dont le transport à l'intérieur des bactéries nécessite la présence d'oxygène, la gentamicine a une activité minimale contre tous les streptocoques, y compris *Streptococcus pneumoniae* et les entérocoques. En raison de la synergie entre un aminoside et un antibiotique qui cible la paroi cellulaire, certains streptocoques et entérocoques peuvent néanmoins être inhibés grâce à une combinaison d'aminoside et de β -lactamines ou d'antibiotiques glycopeptidiques. Comme les aminosides ont besoin d'un métabolisme aérobie pour exercer un effet antibactérien, tous les organismes anaérobies, notamment les espèces du genre *Bacteroides* ou du genre *Clostridium* sont résistants aux aminosides, y compris la gentamicine.

Mécanismes de résistance

Il existe quatre mécanismes de résistance aux aminosides, y compris la gentamicine : apport limité ou perméabilité cellulaire réduite, altérations des sites de liaison du ribosome, production d'enzymes modifiant les aminosides ou présence de plasmides de résistance aux antibiotiques (facteur R).

Résistance croisée

Une résistance croisée de la gentamicine avec d'autres aminosides peut survenir en raison d'une sensibilité commune à des enzymes qui les modifient. Comme il existe une multitude d'enzymes, il peut y avoir résistance à un seul aminoside ou à de multiples aminosides. Ainsi, la gentamicine peut être active contre des bactéries résistantes à d'autres aminosides, alors que d'autres aminosides peuvent être actifs contre des souches bactériennes résistantes à la gentamicine. Une résistance croisée peut aussi se produire avec des médicaments d'autres classes thérapeutiques. Par exemple, les plasmides qui confèrent une résistance aux aminosides peuvent aussi être

porteurs de facteurs de résistance aux bêta-lactamines, fluoroquinolones, chloramphénicols, sulfamides ou tétracyclines.

Profil pharmacodynamique

L'activité bactéricide des aminosides est rapide, et leur taux d'efficacité contre les bactéries s'accroît avec l'augmentation de la concentration de l'antibiotique, sans égard à l'inoculum. La concentration bactéricide de la gentamicine est habituellement de l'ordre d'une à quatre fois celle de la concentration minimale inhibitrice. Dans le modèle d'infection neutropénique de la cuisse, l'efficacité thérapeutique des aminosides est en corrélation avec la concentration sérique maximale et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps.

Profil pharmacocinétique

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine

| Population | Dose (mg/kg) / voie d'administration | | C _{max} (µg/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | Volume de distribution (L/kg) |
|---|--------------------------------------|----------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| | IM | IV | | | | |
| Adultes | | | | | | |
| Fonction rénale normale | 1 | | 4 – 7,6 | 0,5 – 1,5 | 2 – 3 | 0,2 – 0,3 |
| Insuffisance rénale grave | 1 | | | | 24 – 60 | |
| Enfants | | | | | | |
| 2 à 24 mois | 2 – 2,5 | | 2,8 – 8,6 | | | |
| 6 mois à 5 ans | | 1 | 1,58 | | | |
| 5 à 10 ans | | 1 | 2,03 | | | |
| > 10 ans | | 1 | 2,81 | | | |
| Nourrissons | | | | 0,5 – 1 | | |
| À terme et de plus d'une semaine (> 2 kg) | 1,5 – 2,5 | 0,75 – 1 | 3,6 – 4,1 2,3 | | 3 – 3,5 2,7 | |
| À terme et de moins d'une semaine ou prématuré > 2 kg | 1,5 – 2,5 | 0,75 – 1 | 2,6 – 3,9 2,6 | | 5,25 – 5,5 4,6 | 0,5 – 0,7 |
| Nourrissons de faible poids et de moins d'une semaine | | | | | | 0,5 – 0,7 |
| Pesant moins de 1,5 kg | 1,5 | | 1,9 | 2 | 11,5 | |
| 1,5 – 2 kg | 1,5 | | 2,6 | 0,5 | 8 | |
| > 2 kg | 1,5 | | 2,6 – 2,8 | 0,5 – 1 | 4,5 – 5 | |

Les aminosides sont absorbés en quantité minime à partir des voies gastro-intestinales; ils doivent donc être administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire lorsqu'ils sont utilisés pour traiter une infection généralisée.

Après son injection par voie intramusculaire (IM), la biodisponibilité de la gentamicine est d'environ 100 %. Les concentrations sériques maximales sont généralement atteintes dans un délai de 30 à 60 minutes et les concentrations sériques sont mesurables pendant 6 à 8 heures. Lorsque de la gentamicine est administrée par perfusion intraveineuse (IV) d'une durée de 20 minutes à 2 heures, les concentrations sériques sont similaires à celles obtenues par injection intramusculaire. La dose de gentamicine utilisée pour l'administration intraveineuse et intramusculaire est la même.

La gentamicine ne s'accumule pas dans le sérum lorsqu'elle est administrée à des patients dont la fonction rénale est normale, à raison de 1 mg/kg toutes les 8 heures, pendant la durée habituelle du traitement de 7 à 10 jours. Cela dit, on a observé une augmentation progressive légère, tant de la concentration maximale que de la concentration minimale, chez des adultes ayant reçu des doses de 4 mg/kg/jour ou plus, pendant 7 à 10 jours. Il arrive que les concentrations dans le cortex rénal soient huit fois plus élevées que les concentrations sériques habituelles.

La liaison de la gentamicine aux protéines est faible et varie de 0 % à 30 %. La gentamicine est très soluble dans l'eau; elle est distribuée dans l'espace vasculaire et les interstices de la plupart des tissus. Les valeurs des concentrations du médicament dans les liquides interstitiels à l'état d'équilibre sont très proches de celles du plasma. Cependant, le volume de distribution s'accroît dans certaines situations cliniques, comme en présence de brûlures étendues, d'ascites, d'une grossesse ou en période post-partum. Chez les patients souffrant de brûlures graves, la demi-vie peut être considérablement réduite, et les concentrations sériques résultantes peuvent être inférieures à celles attendues pour une dose en mg/kg donnée. Le volume de distribution de la gentamicine par kilogramme de poids corporel est accru chez les nouveau-nés prématurés, en comparaison de celui des adolescents; par conséquent, pour obtenir des concentrations maximales adéquates, une dose supérieure par kilogramme de poids corporel est nécessaire. La pénétration des aminosides dans les sécrétions bronchiques et les abcès est faible.

Après l'administration parentérale, de la gentamicine peut être détectée dans le sérum, la lymphe, les tissus sous-cutanés, les poumons et les expectorations, ainsi que dans les liquides bronchique, pleural, péricardique, synovial et péritonéal. Une concentration plus faible dans la bile indique une excrétion biliaire minimale. Étant donné la faible diffusion des aminosides dans l'espace sous-arachnoïdien qui suit l'administration parentérale, les concentrations de gentamicine dans le liquide cérébrospinal sont souvent faibles et proportionnelles à la dose administrée, au taux de pénétration et au degré d'inflammation des méninges. Après l'administration intramusculaire ou intraveineuse, la pénétration de la gentamicine dans les tissus oculaires est minime.

La gentamicine traverse le placenta et est ensuite distribuée dans la circulation fœtale et le liquide amniotique. Elle est également excrétée dans le lait maternel et atteint des niveaux détectables dans la circulation des nourrissons allaités.

La gentamicine est excrétée principalement par filtration glomérulaire, sans avoir été transformée. Ce phénomène donne lieu à des concentrations urinaires élevées de l'antibiotique. Chez les adultes ayant une fonction rénale normale, 50 % à 90 % d'une dose unique administrée par voie intramusculaire (IM) est excrétée dans un délai de 24 heures. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, les concentrations urinaires maximales de gentamicine peuvent varier de 113 µg/mL à 423 µg/mL une heure après l'administration IM d'une dose unique. Le délai pour la récupération complète de la dose dans l'urine varie de 10 à 20 jours chez les patients dont la fonction rénale est normale. En outre, des demi-vies d'élimination terminale de plus de 100 heures ont été signalées après l'administration IM ou IV répétée du médicament chez des adultes ayant une fonction rénale normale. Le taux d'élimination de la gentamicine est réduit chez les nouveau-nés en raison d'une fonction rénale immature; toutefois, comme ils présentent un volume de distribution plus élevé, une dose supérieure de gentamicine par kilogramme de poids corporel est nécessaire, mais à des intervalles posologiques plus longs que ceux des autres groupes d'âge.

La clairance rénale de la gentamicine est similaire à celle de la créatinine endogène. Tout comme pour d'autres aminosides, il est possible qu'une petite quantité de gentamicine soit retenue dans les tissus, en particulier dans les reins. Des quantités d'aminosides à l'état de traces ont été détectées dans l'urine des semaines après l'arrêt du traitement.

Populations et affections particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Chez les patients âgés, la baisse du taux de filtration glomérulaire liée au vieillissement peut occasionner une atteinte rénale importante. La demi-vie d'élimination terminale de la gentamicine peut être plus longue chez les patients âgés. Il est donc conseillé d'évaluer la fonction rénale avant et pendant le traitement par la gentamicine et d'établir la posologie en tenant compte de l'état de la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination terminale de la gentamicine est plus longue chez les patients présentant une anomalie fonctionnelle rénale, en proportion de l'étendue de l'insuffisance rénale associée à un taux de filtration glomérulaire réduit. Gentamicin(e) doit être utilisé avec prudence, en adaptant la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. La surveillance de la fonction rénale (c'est-à-dire du taux d'azote uréique du sang et de la créatinine sérique) est recommandée pendant le traitement.

La gentamicine est éliminée de l'organisme plus lentement que chez les patients dont la fonction rénale est normale. Plus l'atteinte est grave, plus la clairance est lente.

Chez les patients présentant une atteinte marquée de la fonction rénale, on note une baisse de la concentration urinaire des aminosides et de leur pénétration dans le parenchyme rénal endommagé. Il convient donc d'envisager la possibilité d'une baisse de l'excrétion du médicament, de concert avec la néphrotoxicité potentielle des aminosides, au moment de traiter des patients qui souffrent d'une infection des voies urinaires.

Chez les patients adultes, le traitement avec de la gentamicine, à raison de 4 mg/kg/jour ou plus, pendant 7 à 10 jours, peut entraîner une élévation progressive légère des concentrations maximales et minimales. La gentamicine, au même titre que tous les autres aminosides, peut s'accumuler dans le sérum et les tissus des patients souffrant d'une insuffisance rénale. Une adaptation posologique est requise.

Le taux de clairance de la créatine endogène et la concentration de créatinine sérique sont en corrélation étroite avec la demi-vie sérique de la gentamicine. Les résultats de ces épreuves peuvent servir d'indication pour l'adaptation de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Le probénécide n'affecte pas le transport de la gentamicine dans les tubules rénaux.

Insuffisance hépatique

Aucune étude de la pharmacocinétique de la gentamicine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale n'a été réalisée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) doit être conservé entre 15 °C et 25 °C.

Gentamicin(e) ne doit pas être administré que si la solution est limpide et que le sceau est intact. Gentamicin(e) ne doit en aucun cas être prémélangé physiquement ni administré simultanément dans le même dispositif de perfusion avec d'autres médicaments, avant son injection. Il doit être administré séparément, en respectant la voie d'administration et la posologie recommandées. Il n'est pas recommandé d'ajouter Gentamicin(e) à des solutions contenant du bicarbonate en raison du risque de libération de dioxyde de carbone.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Directives pour l'utilisation du récipient en plastique VIAFLEX Plus

MISE EN GARDE : Ne pas utiliser de récipients en plastique avec les raccordements en série. Cela pourrait causer une embolie gazeuse dans l'éventualité où de l'air résiduel serait aspiré du premier récipient avant la fin de l'administration du liquide du deuxième récipient.

POUR OUVRIR : Déchirer le suremballage de haut en bas à partir de l'encoche prévue à cet effet et enlever le récipient contenant la solution. Vérifier qu'il n'y a pas de fuite.

Préparation pour l'administration :

1. Suspendre le récipient au support à œillet.
2. Retirer le plastique du site d'émergence au bas du récipient.
3. Fixer la tubulure d'administration.

NE PAS AJOUTER D'AUTRES MÉDICAMENTS À GENTAMICIN(E) (GENTAMICINE, SOUS FORME DE SULFATE, DANS DU CHLORURE DE SODIUM À 0,9 % INJECTABLE).

UTILISER SEULEMENT SI LA SOLUTION EST LIMPIDE.

ARRÊTER LA PERFUSION SI UN EFFET INDÉSIRABLE SURVIENT.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable), est offert en récipients en plastique VIAFLEX de 50 mL et de 100 mL, qui contiennent :

- 1,2 mg/mL et 1,6 mg/mL dans un récipient VIAFLEX de 50 mL
- 1,0 mg/mL et 1,2 mg/mL dans un récipient VIAFLEX de 100 mL

REMARQUE :

Si le sac n'est pas utilisé immédiatement, le laisser dans son suremballage. Celui-ci protège le produit de l'humidité. Le sac intérieur préserve la stérilité du produit. Après avoir retiré le suremballage, vérifier s'il y a des fuites en pressant fermement le sac intérieur. S'il y a des fuites, jeter le sac, car la stérilité du produit peut être altérée.

Composition :

Gentamicin(e) contient du sulfate de gentamicine et du chlorure de sodium à 0,9 % dans un récipient en plastique VIAFLEX Plus fabriqué à partir de polychlorure de vinyle. C'est une solution isotonique stérile, d'un pH se situant entre 3,0 et 5,5.

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est offert en récipients en plastique VIAFLEX de 50 mL et de 100 mL, aux concentrations suivantes :

- 80 mg/50 mL – Chaque mL contient 1,6 mg de gentamicine sous forme de sulfate
 - 100 mg/100 mL – Chaque mL contient 1,0 mg de gentamicine sous forme de sulfate
 - 60 mg/50 mL – Chaque mL contient 1,2 mg de gentamicine sous forme de sulfate
 - 120 mg/100 mL – Chaque mL contient 1,2 mg de gentamicine sous forme de sulfate
- Chacune de ces solutions renferme 9,0 mg/mL de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium ou d'acide sulfurique pour ajuster le pH, ainsi que de l'eau pour l'injection q.s.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

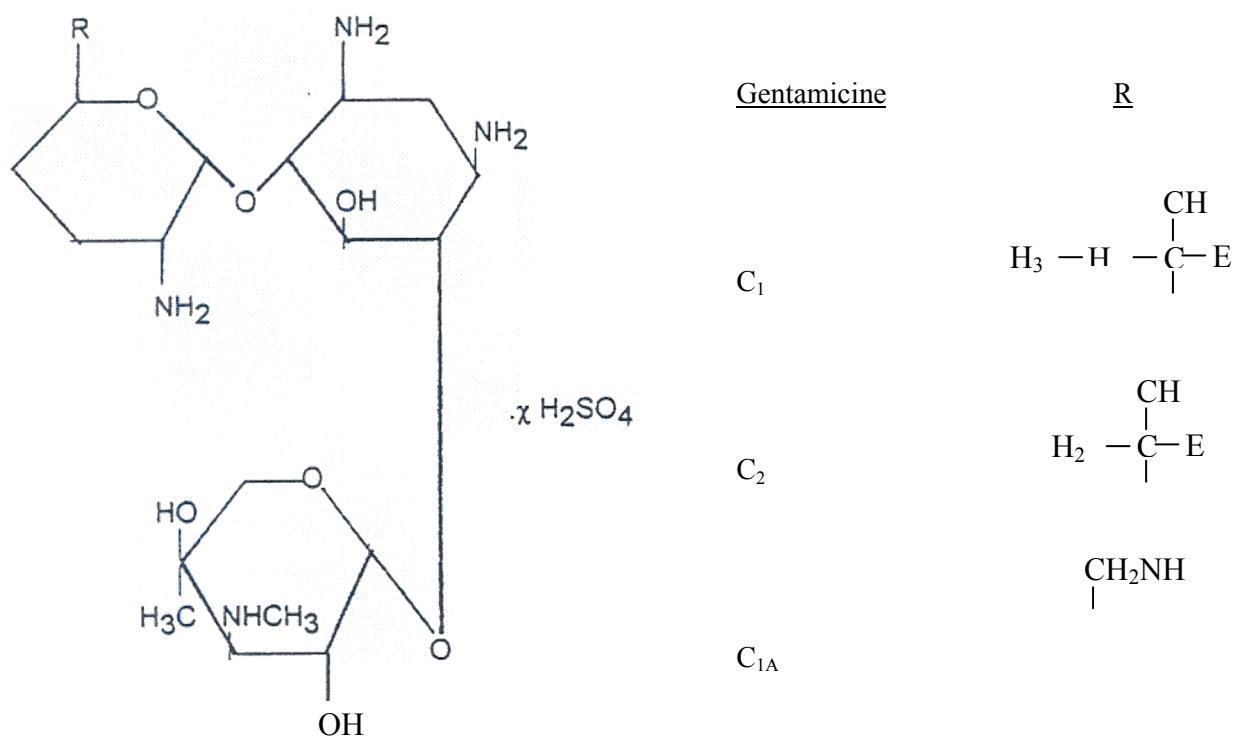
Substances pharmaceutiques

Dénomination commune : Sulfate de gentamicine

Nom chimique (pour la base de gentamicine C_{1a}) :

O-3-déoxy-4-C-méthyl-3-(méthylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1->6)-*O*-[2,6-diamino-2,3,4,6-tétradéoxy- α -D-érythro-hexopyranosyl-(1->4)]-2-déoxy-D-streptamine

Formule développée :



Le rapport relatif de $C_1:C_{1a}:C_2$ peut varier dans une gamme de 25 % à 50 % : 10 % à 35 % : 25 % à 55 %, respectivement.

Description

Le sulfate de gentamicine est une substance complexe constituée des sulfates de gentamicine C_1 , C_2 et C_{1a} . Il se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à crème, très soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone, mais pratiquement insoluble dans le benzène et les hydrocarbures halogénés.

ESSAIS CLINIQUES

Les données des études cliniques originales ne sont plus disponibles.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Profil pharmacodynamique

Dans le modèle d'infection neutropénique de la cuisse, l'efficacité thérapeutique des aminosides, y compris de la gentamicine, était en corrélation avec la concentration sérique maximale et l'aire sous la courbe (ASC) de concentration en fonction du temps. Étant donné que la demi-vie des aminosides est courte chez les animaux de petite taille (< 1 heure), les résultats obtenus pour la concentration sérique maximale peuvent être séparés de ceux de l'ASC. La courte demi-vie du médicament laisse aussi présager un long intervalle de concentrations sériques subinhibitrices (< CMI), ce qui suppose un effet post-antibiotique (EPA) *in vivo*. Dans le cadre d'une étude portant sur l'infection neutropénique de la cuisse chez des souris infectées avec 15 isolats cliniques d'entérobactériacées, l'EPA variait de 1,4 à 6,9 heures après le traitement par la gentamicine.

Le rôle inhibiteur exercé par l'urine sur l'activité des aminosides ciblant les agents pathogènes des voies urinaires est bien connu. Cette inhibition, croit-on, résulterait d'un pH faible et d'une osmolalité élevée attribuable à des concentrations élevées de sel et de glucose.

Profil pharmacocinétique

Absorption

L'absorption des aminosides, y compris la gentamicine, à partir du tube digestif est minime. Les aminosides peuvent aussi être absorbés au niveau de la cavité péritonéale. Leur absorption peut être retardée chez les patients souffrant d'hypotension et d'hypoperfusion tissulaire.

Distribution

Les aminosides sont distribués dans les tissus intravasculaires et interstitiels du corps. Leur volume de distribution type est de l'ordre de 0,2 à 0,3 L/kg. Après l'administration intramusculaire ou intraveineuse, la pénétration de la gentamicine dans les tissus oculaires est minime. Après l'administration par voie parentérale, de la gentamicine peut être détectée dans le sérum, la lymphe, les tissus, les expectorations, ainsi que dans les liquides pleural, synovial et péritonéal. Les concentrations généralement faibles détectées dans la bile indiquent une excrétion biliaire minimale. Les concentrations de gentamicine dans le liquide céphalorachidien de nourrissons atteints de méningite purulente se situent entre 0,2 µg/mL et 3,5 µg/mL après l'administration d'une dose de 1,5 mg/kg à 2,5 mg/kg. Les concentrations maximales sont atteintes dans un délai de 4 à 6 heures après l'administration de la dose et sont fonction du degré d'inflammation des méninges et de la dose. Dans le cadre d'une étude, après l'administration intrathécale de 4 mg de gentamicine, des concentrations de l'ordre de 19 µg/mL à 46 µg/mL ont

été observées dans le LCR pendant 8 heures. Ces concentrations étaient inférieures à 3 µg/mL 20 heures après l'administration de cette dose.

Métabolisme

La gentamicine n'est pas métabolisée.

Excrétion

Le médicament est excrété sans avoir subi de transformation, essentiellement par filtration glomérulaire. Les aminosides, y compris la gentamicine, s'accumulent dans les cellules du tubule contourné proximal, où ils atteignent des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques. La néphrotoxicité est probablement le résultat de l'accumulation au fil du temps du médicament dans les cellules du tubule contourné proximal. Ainsi, en réduisant au minimum l'exposition au médicament, notamment en prolongeant le délai entre chaque dose, il est possible de réduire le risque de néphrotoxicité. Il est possible que la demi-vie d'élimination soit réduite chez les patients fébriles. Elle est en revanche plus longue chez les patients âgés et ceux qui souffrent d'un trouble de la fonction rénale, en proportion de l'étendue de l'insuffisance rénale associée à un taux de filtration glomérulaire réduit.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Les aminosides, y compris la gentamicine, ont besoin d'énergie aérobique pour pénétrer la cellule et se lier à l'ARN ribosomique (ARNr), sur la sous-unité 30S des ribosomes procaryotes. Ce phénomène entraîne une modification conformationnelle de la structure de la sous-unité ribosomale et freine la synthèse protéique en inhibant la traduction et la translocation d'ARN messenger. Le médicament se lie également par attraction électrostatique à la membrane externe des bactéries Gram négatif contenant le lipopolysaccharide, ce qui, ultimement, a pour effet de perturber la perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne.

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides ayant un effet post-antibiotique (EPA) considérable. L'activité antibactérienne est optimale en milieu alcalin et inhibée en milieu acide.

Mécanismes de résistance

Il existe quatre grands mécanismes de résistance aux aminosides, y compris la gentamicine :

(1) la modification et l'inactivation des aminosides (y compris la gentamicine) par une ou plusieurs des familles d'enzymes bactériennes suivantes : les aminosides acétyltransférases (AAC), les aminosides nucléotidyltransférases (ANT) et les aminosides phosphotransférases (APH);

(2) l'exclusion des aminosides (y compris la gentamicine) du site d'activité par une augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne ou l'expulsion du médicament par une pompe membranaire d'efflux;

(3) la modification du ribosome cible, soit par méthylation ou (rarement) par mutation de la séquence nucléotidique de l'ARNr cible;

(4) la présence d'un facteur de résistance à médiation plasmidique acquis par conjugaison.

N'importe lequel de ces mécanismes de résistance peut être transféré d'un organisme à un autre par conjugaison, transposon ou échange de plasmides. Les organismes peuvent aussi acquérir une résistance par mutation spontanée.

Résistance croisée

Une résistance croisée de la gentamicine avec d'autres aminosides peut survenir en raison d'une sensibilité commune à des enzymes qui les modifient. Comme il existe une multitude d'enzymes, il peut y avoir résistance à un seul aminoside ou à de multiples aminosides. Ainsi, la gentamicine peut être active contre des bactéries résistantes à d'autres aminosides, alors que d'autres aminosides peuvent être actifs contre des souches bactériennes résistantes à la gentamicine. Une résistance croisée peut aussi se produire avec des médicaments d'autres classes thérapeutiques. Par exemple, les plasmides qui confèrent une résistance aux aminosides peuvent aussi être porteurs de facteurs de résistance aux bêta-lactamines, fluoroquinolones, chloramphénicols, sulfamides ou tétracyclines.

Spectre d'action

Le spectre d'action de la gentamicine s'étend à la majorité des bactéries Gram positif et Gram négatif aérobies (*in vitro* et en cas d'infection clinique) suivantes :

Bactéries aérobies Gram positif

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline uniquement)

Staphylococcus epidermidis

Bactéries aérobies Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella pneumonia

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter cloacae

Serratia marcescens

Proteus mirabilis

Klebsiella oxytoca

Acinetobacter baumannii

Les souches de ces bactéries ne sont pas toutes sensibles à la gentamicine. Ainsi, en présence d'infections graves ou potentiellement mortelles, causées par ces microorganismes ou présumées telles, un traitement empirique initial d'association devrait être envisagé en attendant les résultats des tests de sensibilité.

Les aminosides, y compris la gentamicine, n'exercent aucune activité inhibitrice contre *Stenotrophomonas maltophilia*. Tous les streptocoques, y compris *Streptococcus pneumoniae*, et entérocoques sont résistants à la gentamicine. Tous les organismes anaérobies sont résistants aux médicaments de cette classe thérapeutique.

Méthodes d'évaluation de la sensibilité

Techniques de dilution

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) antimicrobiennes sont déterminées à l'aide de méthodes quantitatives. Les valeurs des CMI, qui permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens, doivent être déterminées à partir de procédés normalisés. Ces procédés s'appuient sur une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant des concentrations normalisées d'inoculum et de poudre de gentamicine. Les valeurs des CMI doivent être interprétées conformément aux critères présentés au Tableau 4.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui demandent de mesurer les diamètres des zones fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Une de ces méthodes normalisées exige d'utiliser des concentrations d'inoculum normalisées. Elle consiste à évaluer la sensibilité à l'aide de disques de papier imprégnés de 10 µg de gentamicine. Les résultats doivent être interprétés conformément aux critères présentés au Tableau 4.

Techniques pour les microorganismes anaérobies

Ne s'appliquent pas à la gentamicine.

Tableau 4: Critères d'interprétation de la sensibilité à la gentamicine

| Agent pathogène | Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL) | | | Diffusion du disque (diamètre des zones en mm) | | |
|---------------------------------|---|---|-----|--|---------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| Entérobactériacées ^a | ≤4 | 8 | ≥16 | ≥15 | 13 – 14 | ≤12 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤4 | 8 | ≥16 | ≥15 | 13 – 14 | ≤12 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤4 | 8 | ≥16 | ≥15 | 13 – 14 | ≤12 |

Ces normes s'appliquent aux épreuves de diffusion en gélose pour les bouillons Mueller-Hinton (ajustés en cations) exempts de sang ou d'autres suppléments nutritifs.

s. o. = sans objet

^a En ce qui concerne les espèces des genres *Salmonella* et *Shigella*, la gentamicine peut sembler active *in vitro*, mais elle n'est pas efficace sur le plan clinique.

La mention « Sensible » indique que le composé antimicrobien inhibera probablement la prolifération de l'agent pathogène, à condition qu'il atteigne les concentrations sanguines habituellement possibles. La mention « Intermédiaire » indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et que, si le microorganisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments pouvant être utilisés en clinique, le test doit être répété. La catégorie

« Intermédiaire » sous-entend qu'il est possible d'utiliser le médicament en clinique, mais qu'il ne peut être administré que là où il se concentre physiologiquement ou dans des circonstances permettant son administration à dose élevée ou en perfusion prolongée. Cette catégorie fait aussi office de zone tampon, car elle permet d'éviter des divergences d'interprétation importantes liées à des facteurs techniques accessoires et non contrôlés. Un rapport indiquant « Résistant » signifie que, même si le composé antimicrobien atteint les concentrations sanguines habituellement possibles, il est peu probable qu'il puisse inhiber la prolifération de l'agent pathogène; un autre traitement doit être envisagé.

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées utilisées pour les tests de sensibilité requièrent l'utilisation de microorganismes témoins de laboratoire pour contrôler les aspects techniques de ces méthodes. La poudre de gentamicine normalisée devrait permettre d'obtenir les valeurs de CMI indiquées au Tableau 5. Les techniques faisant appel à un disque de diffusion imprégné de 10 µg de gentamicine doivent répondre aux critères précisés dans ce tableau.

Tableau 5 : Plages acceptables pour le contrôle de la qualité des tests de sensibilité

| Organismes témoins de laboratoire | Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL) | Diffusion du disque (diamètres des zones en mm) |
|--|---|---|
| <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) | 0,25 – 1 | 19 – 26 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853) | 0,5 – 2 | 16 – 21 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29213) | 0,12 – 1 | s. o. |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) | s. o. | 19 – 27 |

Ces normes s'appliquent aux épreuves de diffusion en gélose pour les bouillons Mueller-Hinton (ajustés en cations) exempts de sang ou d'autres suppléments nutritifs.

s. o. = sans objet

Synergie et effets antagonistes avec d'autres antimicrobiens

Les aminosides, y compris la gentamicine, exercent souvent une activité antimicrobienne synergique lorsqu'ils sont combinés à des médicaments qui agissent sur les parois cellulaires comme les bêta-lactamines ou les glycopeptides. Ce phénomène constitue la base même de l'utilisation clinique des aminosides et des pénicillines en tant que combinaison synergique pour lutter contre certains agents pathogènes. L'exposition concomitante d'entérocoques et de certaines espèces de streptocoques à des médicaments qui agissent sur les parois cellulaires, tels que l'ampicilline ou la vancomycine, permet aux aminosides d'atteindre plus facilement leur site ribosomal cible, et cette synergie se traduit par un effet antimicrobien.

Interaction chimique avec d'autres antimicrobiens

Les aminosides cationiques interagissent chimiquement avec les bêta-lactamines en provoquant une réaction entraînant l'ouverture nucléophile du noyau β-lactame, laquelle s'accompagne d'une acylation d'un groupement aminé de l'aminoside et d'une perte mutuelle d'activité

antibactérienne des β -lactamines. C'est pourquoi la pénicilline et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même solution avant la perfusion.

TOXICOLOGIE

Il a été démontré que la gentamicine affecte les fonctions vestibulaires et rénales chez les animaux. L'administration répétée de 5 mg/kg pendant 50 jours chez le chien, de 10 mg/kg pendant 40 jours chez le chat et de 20 mg/kg pendant 24 jours chez le rat a entraîné une toxicité légère chez certains des animaux à l'étude. L'administration de doses toxiques plus élevées s'est traduite par des atteintes des fonctions rénale et vestibulaire qui semblaient liées à la dose. Une protéinurie, une augmentation du taux d'azote uréique du sang ou de la créatinine sérique ont également été observées.

RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information 2011. Aminoglycosides 8:12.02. Gentamicin Sulfate. 2011, pp.61-67.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 2012 M100-S22, Vol. 32 N° 3.
3. Warner, W.A. Sanders, E. Neuromuscular Blockade Associated with Gentamicin Therapy. *JAMA*. 215:1153-1154, 15 février 1971.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

^{Pr}Gentamicin(e)

Gentamicin(e) (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable (1,0 mg/mL, 1,2 mg/mL et 1,6 mg/mL)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de Gentamicin(e) (sous forme de sulfate) dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable (1,0 mg/mL, 1,2 mg/mL et 1,6 mg/mL), et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet du médicament. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament est un antibiotique de la famille des aminosides. Il est indiqué dans le traitement d'infections bactériennes, telles que les infections suivantes :

- Septicémie (infection du sang)
- Infections des voies respiratoires
- Infections des voies urinaires
- Infections des os, de la peau et des tissus mous (y compris les brûlures)
- Infections intra-abdominales (y compris les inflammations de la membrane abdominale)

Les effets de ce médicament :

Ce médicament est un antibiotique qui agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes, ce qui permet de prévenir la prolifération des bactéries et de les détruire.

Quand ne pas l'employer :

Ne prenez pas ce médicament si :

- vous êtes allergique à la gentamicine ou à tout autre aminoside;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans ce médicament (voir *Les principaux ingrédients non médicinaux sont :*).

L'ingrédient médicinal est :

La gentamicine (sous forme de sulfate)

Les principaux ingrédients non médicinaux sont :

- le chlorure de sodium;
- l'hydroxyde de sodium ou l'acide sulfurique (pour l'ajustement du pH);
- l'eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) 1,0 mg/mL.

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) 1,2 mg/mL.

Gentamicin(e) (gentamicine, sous forme de sulfate, dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) 1,6 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

- Les aminosides, y compris Gentamicin(e), peuvent occasionner des problèmes rénaux; votre médecin voudra peut-être surveiller votre fonction rénale (voir les mises en garde figurant plus bas). Communiquez avec votre médecin si vous manifestez des symptômes tels qu'une urine foncée, une augmentation ou une diminution des mictions, une faiblesse ou des étourdissements.
- Les aminosides, y compris Gentamicin(e), peuvent causer des problèmes d'audition et une perte d'acuité auditive (voir Effets secondaires).
- Il est important que vous informiez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, car certains autres médicaments peuvent aussi causer des problèmes rénaux ou aggraver le risque de problèmes rénaux associé à Gentamicin(e).

Gentamicin(e) peut causer un blocage neuromusculaire (atteinte de la fonction musculaire) susceptible d'entraîner une paralysie respiratoire (difficulté à respirer). Si vous présentez des problèmes respiratoires, consultez immédiatement votre médecin.

AVANT de prendre ce médicament, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous avez ou avez déjà eu l'un ou l'autre des problèmes de santé suivants :
 - troubles rénaux;
 - troubles de l'audition;
 - troubles neuromusculaires (par exemple, myasthénie grave ou maladie de Parkinson);
 - si vous prenez des médicaments quels qu'ils soient (*voir Interactions avec ce médicament*).
- Si vous avez des troubles hépatiques graves;
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- Si vous êtes allergique à la gentamicine, à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de ce médicament ou à tout autre médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- Si vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments achetés avec ou sans ordonnance à la pharmacie, à l'épicerie ou dans un magasin de produits de santé. Gentamicin(e) peut interagir avec certains autres médicaments. La liste de ces médicaments englobe, sans s'y limiter :

- D'autres antibiotiques de la famille des aminosides (céphalosporines, clindamycine, pipéracilline, polymyxine B, vancomycine, etc.);
- L'amphotéricine B (médicament antifongique);
- Les médicaments anticancéreux (cisplatine, carboplatine, etc.);
- Les diurétiques (p. ex., le furosémide);
- Les immunodépresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus);
- La zalcitabine et les médicaments contre le VIH;
- Les agents bloquants neuromusculaires utilisés pour l'anesthésie;
- Le magnésium;
- Le mannitol;
- Le vaccin à virus vivant contre la typhoïde;
- Tout médicament susceptible de causer des troubles rénaux ou auditifs.

Les médicaments énumérés dans la liste qui précède peuvent nuire à l'action de Gentamicin(e), et inversement. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster les quantités de votre médicament ou de le changer pour un autre. Votre médecin vous informera des mesures à prendre si vous devez poursuivre la prise de certains médicaments pendant votre traitement avec Gentamicin(e).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse uniquement (avec un dispositif d'administration i.v.). Votre médecin déterminera la posologie appropriée à partir de votre poids corporel.

Adultes ayant une fonction rénale normale :

- En présence d'une infection des voies urinaires inférieures, la dose habituelle est de 160 mg, une fois par jour, ou de 80 mg, deux fois par jour, pendant 7 à 10 jours. Pour les adultes pesant moins de 60 kg, la dose est de 3 mg/kg de poids corporel par jour, administrés en une seule dose.
- En présence d'une infection généralisée, la dose habituelle est de 3 mg/kg/jour, administrés en 3 doses égales, pendant 7 à 10 jours.

Patients atteints d'une infection menaçant le pronostic vital :

- Posologie : jusqu'à 5 mg/kg/jour, administrés en 3 ou 4 doses égales.

Patients présentant un trouble de la fonction rénale :

- Votre médecin déterminera la posologie appropriée, en tenant compte de vos concentrations sériques.

Enfants, nourrissons, nouveau-nés (prématurés ou à terme) dont la fonction rénale est normale :

Gentamicin(e) (1,0 mg/mL, 1,2 mg/mL et 1,6 mg/mL), un produit de Baxter, pourrait ne pas convenir à ce sous-groupe de patients. Il est conseillé d'utiliser d'autres produits injectables dont la concentration en gentamicine est supérieure (p. ex., 10 mg/mL ou 40 mg/mL) afin de réduire le volume et le temps de perfusion dans ce sous-groupe. Ces directives vous sont fournies à titre de renseignements complémentaires.

Enfants :

- La posologie est de 6 mg/kg/jour à 7,5 mg/kg/jour administrés en 3 doses égales (2 mg/kg à 2,5 mg/kg), toutes les 8 heures.

Nourrissons et nouveau-nés de plus d'une semaine :

- La posologie est de 7,5 mg/kg/jour administrés en 3 doses égales (2,5 mg/kg), toutes les 8 heures.

Nouveau-nés prématurés ou à terme de moins d'une semaine :

- La posologie est de 5 mg/kg/jour, administrés en 2 doses égales (2,5 mg/kg), toutes les 12 heures.

Surdosage :

Dans l'éventualité d'un surdosage ou de réactions toxiques, une hémodialyse pourra contribuer à éliminer Gentamicin(e) du sang.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Ce médicament peut causer des effets secondaires. Parmi ces effets, les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Certains patients prenant Gentamicin(e) ont présenté les effets suivants : faible numération de globules blancs et de plaquettes, réactions allergiques, y compris anaphylaxie et syndrome de Lyell (desquamation, boursouffure, etc.), troubles nerveux, y compris neuropathie (p. ex., douleur neuropathique), vision trouble, troubles de l'audition, y compris perte auditive, tintements dans les oreilles, perte d'équilibre et insuffisance rénale.

Si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous prenez Gentamicin(e), informez-en votre médecin ou personnel infirmier. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à consulter votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

Si l'un des effets suivants survient alors que vous prenez Gentamicin(e), informez-en votre médecin immédiatement :

- Insuffisance rénale s'accompagnant de symptômes tels qu'une urine foncée et une augmentation ou une diminution de la fréquence des mictions, une faiblesse ou des étourdissements.
- Trouble de l'audition, notamment des tintements dans les oreilles, une perte auditive, une perte d'équilibre, des étourdissements ou une sensation de tournoiement.
- Neuropathie s'accompagnant de symptômes tels des picotements, un engourdissement, une douleur neuropathique ou une altération de la sensibilité cutanée.
- Réactions cutanées graves, telles qu'un syndrome de Lyell (desquamation et peau morte).
- Réaction anaphylactique (allergique) se manifestant par un gonflement de la bouche, de la langue, de la gorge et des membres, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, une urticaire et des démangeaisons.
- Altération de la vue (vision trouble).
- Faible numération des globules blancs et des plaquettes.
- Si vous souffrez d'une diarrhée persistante, aqueuse ou sanguinolente, accompagnée ou non de crampes et de fièvre, consultez votre médecin sans tarder, car ces symptômes peuvent être la manifestation d'une affection grave.

Si vous ressentez d'autres effets secondaires, informez-en votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température entre 15 °C et 25 °C.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
- par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789
ou
- par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire :
CORPORATION BAXTER au :
1 800 387-8399

ou à l'adresse :
<http://www.baxter.ca>

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.
Mississauga (Ontario) L5N 0C2
Dernière révision : 28 août 2012

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

| Symptôme/effet | Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien |
|--|--|
| Troubles rénaux (p. ex., urine foncée et augmentation ou diminution de la fréquence des mictions) | ✓ |
| Troubles de l'audition, notamment une perte auditive totale et des symptômes tels des tintements dans les oreilles | ✓ |
| Blocage neuromusculaire (fonction musculaire altérée) | ✓ |
| Réactions allergiques (hypersensibilité) sous la forme de réactions cutanées graves, d'un gonflement et de difficultés respiratoires | ✓ |
| Troubles de l'oreille interne, comme la perte d'équilibre en marchant ou des vertiges. | ✓ |