

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr INJECTION DE GENTAMICINE USP**

Solution, 10 mg/mL et 40 mg/mL gentamicine (sous forme de sulfate de gentamicine),  
intraveineuse ou intramusculaire

Antibiotique

Hikma Canada Limited  
5995 Avebury Road, Suite 804  
Mississauga, Ontario  
L5R 3P9

Date de l'approbation initiale:  
le 2 mai, 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262818

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.3 Administration.....	10
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>Voir 3 : ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants (≤ 12 ans).....	16
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	18

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.3	Interactions médicament-médicament.....	20
9.4	Interactions médicament-aliment.....	24
9.5	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.6	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	25
9.7	Interactions avec le style de vie .....	25
9.8	Interactions médicament-vaccin .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>29</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>30</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>30</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>33</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>39</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

L'injection de gentamicine USP (sulfate de gentamicine) est cliniquement efficace dans le traitement des 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'injection de gentamicine USP peut être envisagée pour le traitement des infections à *Staphylocoque* lorsque d'autres médicaments moins potentiellement toxiques sont contre-indiqués et que les tests de susceptibilité bactérienne et le jugement clinique indiquent son utilisation.

La gentamicine est indiquée dans le traitement des infections graves causées par des bactéries dont la sensibilité a été déterminée en laboratoire. En optant pour la gentamicine, il faut tenir compte de sa toxicité relative. L'administration de ce médicament doit donc être envisagée dans le traitement des infections suivantes :

- Bactériémie
- Infections des voies respiratoires
- Infections des voies urinaires
- Plaies infectées : chirurgicales et traumatiques
- Infections des os et des tissus mous, y compris la péritonite et les brûlures compliquées par la septicémie

Dans la majorité des cas, on doit d'abord procéder à des cultures bactériologiques pour identifier le germe causal et déterminer sa sensibilité à la gentamicine. Il existe à cet effet des disques d'antibiogramme imprégnés de 2 mcg et de 10 mcg de gentamicine.

On doit considérer l'emploi de la gentamicine comme traitement antimicrobien initial dans les cas de septicémie à Gram négatif soupçonnée ou confirmée, particulièrement en présence de choc ou d'hypotension. Si on soupçonne la présence de germes anaérobies, un traitement antimicrobien supplémentaire doit être ajouté à la gentamicine.

La décision de continuer le traitement à la gentamicine doit être fondée sur les résultats des épreuves de sensibilité, sur la réponse clinique du patient et en considération de la toxicité relative de cet antibiotique.

Les études cliniques ont montré que des germes auparavant sensibles à la gentamicine y étaient devenus résistants en cours de traitement. La résistance acquise à un aminoside ne signifie pas nécessairement la résistance à d'autres agents de la même classe.

Si les épreuves de sensibilité indiquent que le germe causal est résistant à la gentamicine, on doit effectuer d'autres épreuves ou ajouter un traitement antimicrobien.

Une thérapie combinée avec de la gentamicine et un médicament de type pénicilline a été utilisée en cas de suspicion de septicémie jusqu'à ce que des études bactériologiques aient identifié l'organisme étiologique.

### 1.1 Enfants

**Enfants (≤ 12 ans) :** Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de l'injection de gentamicine USP chez les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'usage pédiatrique. L'injection de gentamicine USP (sulfate de gentamicine) ne doit pas être administrée chez les nourrissons et les nouveau-nés, sauf pour traiter des infections potentiellement fatales. L'ajustement posologique est nécessaire chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### 1.2 Personnes âgées

**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. L'**injection de gentamicine USP** doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement auditif, vestibulaire ou neuromusculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ADMINISTRATION**).

Pour réduire le risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de l'injection de gentamicine USP et d'autres médicaments antibactériens, l'usage de l'injection de gentamicine USP doit être réservé au traitement des infections dont la cause par des bactéries sensibles a été établie ou est fortement soupçonnée. Lorsque les résultats de la culture et de l'antibiogramme sont connus, il faut en tenir compte lors du choix ou de la modification de l'antibiothérapie. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les profils de sensibilité pourraient guider le choix d'un traitement empirique.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

L'injection de gentamicine USP (sulfate de gentamicine) est contre-indiquée 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.
- Des antécédents d'hypersensibilité à la gentamicine, à l'un des ingrédients du produit ou à l'une des composantes du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de cette monographie de produit.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- La gentamicine peut être néphrotoxique. La fonction rénale doit donc être évaluée 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. Il faut également éviter toute concentration supérieure potentiellement toxique. L'ajustement posologique est nécessaire chez les enfants et les patients qui sont atteints d'un trouble de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néphrologie, Populations particulières, Enfants ( $\leq 12$  ans) et Personnes âgées ( $\geq 65$  ans); Surveillance et épreuves de laboratoire, Néphrologie; **EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**)**
- La gentamicine est potentiellement ototoxique (vestibulaire et auditoire). Par conséquent, les patients qui reçoivent l'injection de gentamicine USP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité touchant la huitième paire de nerfs crâniens. L'ototoxicité est généralement associée à un taux sérique élevé de gentamicine et à une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreille/nez/gorge; 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 sont à éviter chez les patients traités à l'injection de gentamicine USP (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreille/nez/gorge et Reins; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments**).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

L'injection de gentamicine USP est généralement administrée par voie intramusculaire, la voie intraveineuse étant habituellement réservée aux cas où l'administration par voie intramusculaire est impossible ou déconseillée (p. ex. choc, troubles hémorragiques, brûlures graves, masse musculaire réduite, atteinte rénale, importants volumes d'injection).

L'administration des doses recommandées a donné lieu à d'importantes variations de la concentration sérique de gentamicine d'un patient à l'autre. Pour s'assurer que le médicament atteint une concentration thérapeutique et éventuellement cruciale sans avoir d'effet toxique, il convient de mesurer les concentrations sériques maximale et minimale. Lorsque le médicament est injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire 2 ou 3 fois par jour, la concentration sérique maximale, mesurée de 30 minutes à 1 heure après son administration, doit théoriquement se situer entre 4 et 6 mcg/mL. Lorsqu'il est administré une fois par jour, on

peut s'attendre à obtenir temporairement une concentration sérique maximale élevée. Quel que soit le schéma posologique adopté, on doit ajuster la dose administrée de manière à éviter l'obtention d'une concentration sérique maximale de plus de 10 à 12 mcg/mL pendant une période prolongée. La concentration sérique minimale, qui est mesurée juste avant l'administration de la prochaine dose, ne doit pas être supérieure à 2 mcg/mL. Pour savoir si les concentrations sériques obtenues chez un patient sont convenables, il faut prendre en considération la sensibilité du micro-organisme pathogène, la gravité de l'infection et l'état du système immunitaire.

Le poids corporel du patient avant le traitement doit être obtenu pour établir la posologie appropriée. Chez les patients obèses, il convient de calculer la dose initiale d'après la masse maigre estimée.

Le traitement dure habituellement de 7 à 10 jours. En présence de complications, il peut être nécessaire de le prolonger, auquel cas il est recommandé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire, car les effets toxiques du médicament sont plus susceptibles de se manifester lors de traitements de plus de 10 jours. La dose doit être réduite si l'état du patient le permet.

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

##### ***INJECTION INTRAMUSCULAIRE – Patients dont la fonction rénale est normale***

**Infections des voies urinaires :** La gentamicine se trouve très concentrée dans l'urine et dans les tissus rénaux. Chez les personnes qui sont atteintes d'une infection des voies urinaires inférieures, en particulier si elle est chronique ou récidivante, mais qui ne présentent aucun signe d'altération de la fonction rénale, on peut administrer l'**injection de gentamicine USP** par voie intramusculaire, soit en une seule dose de 160 mg/jour, soit en 2 doses de 80 mg/jour pendant 7 à 10 jours. Pour les adultes qui pèsent moins de 60 kg, la dose unique quotidienne doit être de 3 mg/kg de poids corporel.

Pour traiter les infections des voies urinaires supérieures, comme la pyélonéphrite, il faut adopter un des schémas posologiques conçus pour traiter les infections généralisées, surtout en présence de signes d'infection généralisée.

Étant donné que l'activité de la gentamicine se trouve accrue à un pH de 7,5, il peut être avantageux d'alcaliniser l'urine des patients traités pour une infection des voies urinaires.

##### **Infections généralisées :**

**Adultes :** Chez les adultes qui sont atteints d'infections graves et dont le fonctionnement rénal est normal, la posologie recommandée de l'injection de gentamicine USP est de 3 mg/kg/jour, administrée par voie intramusculaire en 3 doses égales. Par conséquent, pour les patients qui pèsent plus de 60 kg, la posologie habituelle est de 80 mg 3 fois par jour. Chez les patients qui pèsent 60 kg ou moins, la posologie habituelle est de 60 mg 3 fois par jour.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. En présence d'infections compliquées et difficiles à traiter, la prolongation du traitement peut être nécessaire. En pareils cas, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire.

**Infections potentiellement fatales :** En présence d'infections potentiellement fatales, la dose à administrer peut atteindre 5 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises égales. Cette dose peut être ajustée à la baisse pour atteindre 3 mg/kg/jour dès que l'état clinique du patient le permet.

### **Populations particulières**

#### **Enfants ( $\leq 12$ ans)**

Le traitement des infections chez les enfants exige les mêmes précautions que chez les adultes.

En cas d'infection grave, la posologie recommandée est de 6 à 7,5 mg/kg/jour (2 à 2,5 mg/kg administrés toutes les 8 heures).

#### **Nourrissons et nouveau-nés (>1 semaine)**

Chez les nourrissons et les nouveau-nés de plus d'une semaine, la posologie recommandée d'injection de gentamicine USP 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. Un taux sérique supérieur à 10 ou à 12 mcg/mL à la suite d'une administration intramusculaire doit être considéré comme potentiellement toxique.

#### **Nouveau-nés, prématurés ou à terme ( $\leq 1$ semaine)**

Chez les nouveau-nés (prématurés ou à terme) âgés d'une semaine ou moins, la posologie recommandée est de 5 mg/kg/jour (2,5 mg/kg administrés toutes les 12 heures) est recommandée. L'injection de gentamicine USP 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.) sont disponibles pour mesurer les concentrations de gentamicine dans les fluides corporels.

Habituellement, la durée du traitement est de 7 à 10 jours. Dans le cas des infections difficiles à traiter et en présence de complications, la prolongation du traitement peut être nécessaire. En pareils cas, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire puisque ces patients présentent un risque accru de toxicité liée à la gentamicine (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

#### ***Patients dont la fonction rénale est altérée***

Chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale, la posologie doit être ajustée (voir Tableau 1). Étant donné que la clairance et le taux de créatinine sérique présentent une forte corrélation avec la demi-vie sérique de la gentamicine, ces analyses de laboratoire peuvent donner les indications nécessaires quant à l'ajustement des intervalles entre les doses de gentamicine. La demi-vie sérique (en heures) de la gentamicine peut être



déterminée en multipliant la valeur de la créatinine sérique (mg/100 mL) par quatre. La fréquence d'administration (en heures) peut être fixée approximativement, en doublant la demi-vie sérique.

**Tableau 1 : Indications posologiques approximatives concernant la gentamicine administrée aux adultes (suivant la fonction rénale du patient)**

Poids corporel (patient adulte)	Dose	ANALYSES DE FONCTION RÉNALE			
		Clairance de la créatinine (mL/min)	Créatinine sérique (mg, %)	Azote uréique dans le sang (mg, %)	Fréquence d'administration
Plus de 60 kg (132 lb)	80 mg (2 mL)	Plus de 70	Moins de 1,4	Moins de 18	Toutes les 8 heures
		35 - 70	1,4 - 1,9	18 - 29	Toutes les 12 heures
		24 - 34	2,0 - 2,8	30 - 39	Toutes les 18 heures
		16 - 32	2,9 - 3,7	40 - 49	Toutes les 24 heures
		10 - 15	3,8 - 5,3	50 - 74	Toutes les 36 heures
		5 - 9	5,4 - 7,2	75 - 100	Toutes les 48 heures
60 kg ou moins (132 lb)	60 mg (1,5 mL)	Mêmes valeurs que ci-dessus			

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et qui sont soumis à une hémodialyse de 14 h, 2 fois par semaine, on suggère d'administrer une dose de 1 mg/kg de gentamicine à la fin de chaque période de dialyse.

Lorsqu'on ne dispose que du taux d'azote uréique dans le sang, on peut se servir de cette donnée au début du traitement. Toutefois, on doit si possible compléter cette donnée par le taux de créatinine sérique ou par le taux de clairance de la créatinine.

Le tableau posologique ci-dessus n'a pas pour but de fournir de strictes recommandations posologiques, mais plutôt de servir de guide posologique lorsqu'il n'est pas possible de procéder aux dosages sériques de la gentamicine. On doit s'en servir en association avec les observations rigoureuses faites en clinique et en laboratoire sur les patients concernés et adapter les recommandations, au besoin, selon le jugement du médecin traitant.

### **INJECTION INTRAVEINEUSE**

La posologie recommandée par voie intraveineuse est de 3 mg/kg/jour répartis en 3 doses égales. Elle est identique à celle recommandée pour l'administration intramusculaire.

### 4.3 Administration

L'injection de gentamicine USP peut être administrée par voie intramusculaire (i.m.) ou par voie intraveineuse (i.v). L'injection de gentamicine USP est généralement administrée par injection intramusculaire, la voie intraveineuse étant habituellement réservée aux indications particulières (voir **Considérations posologiques**).

#### Compatibilité

L'injection de gentamicine USP ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments avant son administration. Elle doit être administrée séparément suivant la voie d'administration et la posologie recommandée.

Pour l'administration intraveineuse, l'injection de gentamicine USP peut être ajoutée à du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou à du dextrose pour injection à 5 %. L'injection de gentamicine USP est compatible et stable pendant 24 heures lorsqu'elle est diluée pour atteindre une concentration de 0,35 à 0,7 mg/mL, soit avec du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, soit avec du dextrose pour injection à 5 %. Le mélange dilué destiné à la perfusion doit être préparé immédiatement avant l'utilisation, et toute portion non utilisée dans les 24 heures qui suivent doit être jetée.

Comme tous les produits pour administration parentérale, les mélanges pour administration intraveineuse doivent être inspectés visuellement avant l'administration pour en assurer la limpidité et pour déceler toute particule, tout précipité, tout changement de couleur et toute fuite, lorsque la solution et le contenant le permettent. Les solutions troubles et celles qui présentent des particules, des précipités, des décolorations ou des fuites, ne doivent pas être utilisées. Toute portion non utilisée doit être jetée.

#### Dilution et perfusion

Pour l'administration intraveineuse, on dilue une dose unique (1 mg/kg) d'injection de gentamicine USP dans 100 à 200 mL de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou dans une solution de dextrose pour injection à 5 %. On administre cette solution par perfusion durant une période d'une à deux heures et on répète l'opération au besoin, toutes les huit heures.

On peut aussi administrer une dose unique d'injection de gentamicine USP non diluée par injection directe dans le tube du dispositif de perfusion i.v., lentement, sur une période de deux à trois minutes, et répéter l'opération au besoin, toutes les huit heures.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage ou de réactions toxiques, une dialyse péritonéale ou une hémodialyse favorisera l'élimination de la gentamicine du sang. Ces interventions sont particulièrement importantes chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution aqueuse de gentamicine à 10 mg/mL ou 40 mg/mL;	Méthylparaben (40 mg/mL seulement), propylparaben (40 mg/mL seulement), hydroxyde de sodium, métabisulfite de sodium, acide sulfurique et eau pour injection.
Perfusion intraveineuse	ampoule de 2 mL à usage unique	

L'injection de gentamicine USP est une solution stérile, non pyrogénique et aqueuse pour administration parentérale.

L'injection de gentamicine USP est offerte en teneur de 10 mg/mL et 40 mg/mL sous forme d'ampoule de 2 mL à usage unique. Les ampoules sont offertes en boîtes de 10.

Chaque mL de 10 mg/mL produit contient : sulfate de gentamicine correspondant à 10 mg de gentamicine, 1,6 mg de métabisulfite de sodium comme antioxydant, de l'acide sulfurique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour l'injection.

Chaque mL de 40 mg/mL produit contient : sulfate de gentamicine correspondant à 40 mg de gentamicine, 0,9 mg de méthylparabène et 0,1 mg de propylparabène comme agents de conservation, 1,6 mg de métabisulfite de sodium comme antioxydant, de l'acide sulfurique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour l'injection.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Voir 3 : ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Généralités

Les patients traités aux aminosides doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse en raison de la toxicité qui peut être associée à l'emploi de ces antibiotiques.

La prescription de l'injection de gentamicine USP en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'apporter des bienfaits au patient et s'accompagne d'un risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments.

Comme les autres antibiotiques, le traitement à la gentamicine peut parfois donner lieu à une prolifération de germes insensibles. Lorsqu'une surinfection survient, des mesures appropriées doivent être prises.

#### Oreille/nez/gorge

Des cas d'ototoxicité ont été associés à l'emploi de la gentamicine et des antibiotiques que sont la streptomycine, la néomycine et la kanamycine. Cet effet indésirable, dont l'effet peut

survenir avec un retard, se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire. La réversibilité de cet effet indésirable est souvent liée à la reconnaissance précoce des risques d'ototoxicité. Une atteinte complète s'est produite surtout chez les patients qui étaient urémiques, qui présentaient un trouble de la fonction rénale, qui avaient préalablement reçu un traitement au moyen de médicaments ototoxiques ou qui recevaient un traitement à doses plus fortes ou de plus longue durée que celui qui est généralement recommandé.

Chez les patients qui ont déjà été traités à l'aide de médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la huitième paire de nerfs crâniens (comme la streptomycine, la néomycine et la kanamycine), l'injection de gentamicine USP doit être employée avec prudence en gardant à l'esprit que les effets toxiques peuvent s'ajouter à ceux de ces agents.

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 à l'injection de gentamicine USP manifeste des signes d'ototoxicité, il faut interrompre la prise de ce médicament et poursuivre le traitement avec un agent non ototoxique. S'il est impossible d'interrompre le traitement à la gentamicine, la posologie doit être ajustée de manière à ce que la concentration sérique minimale soit inférieure à 2 mcg/mL.

Les diurétiques puissants, comme l'acide éthacrynique et le furosémide, ont été associés à une atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens. On doit donc éviter l'emploi concomitant de l'un de ces deux médicaments avec la gentamicine. On pense que les diurétiques intraveineux peuvent causer une élévation assez rapide des taux sériques de gentamicine et potentialiser son ototoxicité.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la fréquence d'administration de la gentamicine doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée en même temps que l'évaluation des fonctions auditive et vestibulaire. Lorsque c'est possible, on doit surveiller les concentrations sériques de gentamicine. Les concentrations supérieures à 12 mcg/mL pendant une période prolongée doivent être évitées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Appareil gastro-intestinal**

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 mégacolon 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 altérer 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 soupçonné 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 envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et de suppléments protéiques de même que celui d'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) ont été signalés chez des patients ayant reçu de la gentamicine. L'injection de gentamicine USP est contre-indiquée 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 d'injection de gentamicine USP doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La gentamicine a été associée à des 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 des symptômes cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par exemple, la tétanie et la faiblesse musculaire peuvent être associées à une hypomagnésémie, à une hypocalcémie et à une hypokaliémie.

Les analyses suivantes doivent être effectuées, à moins que le médecin traitant n'en décide autrement.

### **Reins**

Il faut 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**

Il faut surveiller les concentrations sériques maximale et minimale de gentamicine au cours du traitement à l'injection de gentamicine USP pour assurer le maintien d'un taux sérique adéquat et prévenir les valeurs potentiellement toxiques. Les concentrations sériques maximales supérieures à 12 mcg/mL et les concentrations sériques minimales supérieures à 2 mcg/mL doivent être évitées. Le traitement à l'injection de gentamicine USP doit être interrompu si ces valeurs sont dépassées. Si le traitement ne peut pas être interrompu, il faut ajuster la posologie de manière à ce que la concentration sérique maximale soit inférieure à 2 mcg/mL.

### **Électrolytes**

Il faut surveiller le taux d'électrolytes chez les patients traités à l'injection de gentamicine USP.

## Évaluation audiolologique

Une évaluation audiolologique préalable au traitement à l'injection de gentamicine USP peut être requise chez les patients qui présentent 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 à l'injection de gentamicine USP, il est conseillé au médecin de lui faire subir une évaluation audiolologique.

## **Système nerveux**

Des effets indésirables neurologiques (vertiges, ataxie de la démarche, étourdissements, engourdissements, picotements de la peau, contractions musculaires, convulsions, crises d'épilepsie), y compris des effets indésirables graves (p. ex. polyneuropathie périphérique motrice et/ou sensorielle, encéphalopathie), ont été signalés après l'administration de la gentamicine pour injection à des patients. Si une réaction neurotoxique se produit, cesser immédiatement l'utilisation de la Gentamicine injectable USP.

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 à l'injection de gentamicine USP. 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 à l'injection de gentamicine USP qui présentent des troubles neuromusculaires (myasthénie grave, maladie de Parkinson, etc.) connus ou soupçonnés. En présence de signes de paralysie respiratoire, l'administration de l'injection de gentamicine USP doit être immédiatement interrompue. Des soins de soutien doivent être administrés selon les indications cliniques.

Les aminosides, y compris l'**injection de gentamicine USP**, peuvent aggraver la faiblesse musculaire, puisqu'ils peuvent provoquer des effets imitant ceux du curare sur la jonction neuromusculaire. 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 l'injection de gentamicine

USP 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 l'injection de gentamicine USP est administrée 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**).

### **Yeux**

Des effets indésirables graves (baisse de l'acuité visuelle, oscillopsie et perte de vision partielle) ont été associés à la prise de gentamicine. Si des troubles de la vision se manifestent, cesser le traitement à l'injection de gentamicine USP ou ajuster la posologie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Considérations périopératoires**

L'administration concomitante d'aminosides et d'inhibiteurs neuromusculaires peut entraîner un blocage neuromusculaire.

### **Reins**

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 qui ont reçu de la gentamicine. 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.

La prudence est de mise au moment d'administrer l'injection de gentamicine USP à des patients qui présentent un trouble de la fonction rénale avéré ou soupçonné, et à ceux qui présentent des signes de néphrotoxicité, de concentration sérique élevée, de déshydratation, d'hypovolémie, d'état de choc ou d'hépatopathie. La prudence est également de mise lors de l'administration aux patients qui reçoivent de façon concomitante ou séquentielle d'autres agents potentiellement néphrotoxiques et aux enfants (y compris les nouveau-nés, prématurés ou nés à terme), aux personnes âgées et aux femmes.

La posologie de l'injection de gentamicine USP doit être ajustée de manière à assurer un effet thérapeutique adéquat sans occasionner des concentrations sanguines potentiellement toxiques. Pendant le traitement, il faut éviter les concentrations sériques maximales supérieures à 12 mcg/mL et les concentrations minimales supérieures à 2 mcg/mL.

Il est habituellement possible de remédier à une lésion rénale aiguë en interrompant la prise de l'aminoside, mais ce type de lésion peut entraîner une urémie grave et même être fatale. En de rares occasions, il arrive que certaines modifications de la fonction rénale ne se manifestent que quelque temps après la fin du traitement.

Il faut évaluer la fonction rénale de base et assurer un suivi régulier des analyses de laboratoire (urine et fonction rénale), car les patients exposés à des doses élevées ou à un traitement prolongé présentent un risque accru de néphrotoxicité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Si un patient présente des signes de néphrotoxicité, il faut cesser la prise de l'injection de gentamicine USP et poursuivre le traitement avec un agent de substitution non néphrotoxique. S'il est impossible d'interrompre la prise de la gentamicine, il faut ajuster la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'administration de l'injection de gentamicine USP aux femmes enceintes n'est pas recommandée, sauf lorsque la vie de la patiente est en danger et que les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur le risque pour le fœtus.

Les aminosides, dont la gentamicine, traversent le placenta et peuvent se retrouver dans le sérum sanguin fœtal et le liquide amniotique. Ils sont donc nocifs pour le fœtus quand ils sont administrés à la femme enceinte. On a signalé des cas de surdité bilatérale congénitale, complète et irréversible, chez des enfants nés de femmes auxquelles on avait administré des aminosides, y compris de la gentamicine, pendant leur grossesse.

Si on prescrit l'injection de gentamicine USP à une femme enceinte ou si une femme à laquelle on a prescrit de la gentamicine devient enceinte pendant son traitement, elle doit être informée des dangers potentiels auxquels son fœtus est exposé.

### **7.1.2 Allaitement**

L'innocuité et l'efficacité de la gentamicine chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. La gentamicine est excrétée dans le lait maternel; il est donc possible que des quantités décelables de gentamicine se retrouvent dans le sang des nourrissons allaités.

La gentamicine peut avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités; il importe donc de décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement à l'**injection de gentamicine USP**, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

### **7.1.3 Enfants (≤ 12 ans)**

L'injection de gentamicine USP ne doit pas être administrée au nouveau-né ou au nourrisson, sauf pour le traitement d'infections potentiellement fatales. 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 nés à terme). Bien que le suivi de ces cas soit limité, peu d'effets indésirables ont été signalés.

L'administration de l'injection de gentamicine USP peut ne pas être appropriée chez certains enfants. L'ajustement posologique est requis chez les enfants. Utiliser l'injection de gentamicine USP en prenant certaines précautions et en mesurant périodiquement la concentration sérique et la fonction rénale au cours du traitement.

#### **7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)**

En raison de la réduction du débit de filtration glomérulaire liée au vieillissement, il est possible que, pour les patients âgés, le temps d'élimination de la gentamicine soit plus long. Une évaluation de la fonction rénale est requise avant et régulièrement pendant le traitement à la gentamicine. Le schéma posologique doit être ajusté selon la fonction rénale. Il peut être nécessaire de surveiller la concentration sérique de la gentamicine. Les facteurs de risque de toxicité de la gentamicine sont plus fréquemment présents chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Parmi les effets indésirables associés à la gentamicine, 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).

La gentamicine peut causer des dommages précis aux cellules épithéliales du tubule proximal rénal. L'incidence déclarée des dommages néphrotoxiques chez les patients traités aux aminosides est récemment passée de 5 % à près de 40 %, selon le type de patients étudiés, la définition de la néphrotoxicité et l'intensité de la surveillance des reins par les chercheurs.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné qu'aucun essai clinique n'a été mené sur l'**injection de gentamicine USP**, tous les effets indésirables observés sont présentés dans la section sur les effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Le tableau 3 présente un aperçu des effets indésirables signalés ayant un lien possible avec la gentamicine :

**Tableau 3 : Effets indésirables signalés ayant un lien possible avec la gentamicine**

<b>Sang et système lymphatique</b>	Augmentation ou baisse de la numération des réticulocytes, anémie, anémie hémolytique, pancytopenie, granulocytopenie, thrombocytopenie, leucopenie, éosinophilie, agranulocytose transitoire, baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, purpura, splénomégalie, hémolyse et neutropénie et hémolyse fébriles
<b>Troubles cardiaques</b>	Tachycardie
<b>Oreille et labyrinthe</b>	Vertige, troubles vestibulaires, acouphènes, surdité, ototoxicité et perte auditive
<b>Yeux</b>	Vision floue, troubles de la vue, troubles visuels, diplopie et oscillopsie
<b>Appareil gastro-intestinal</b>	Vomissements, nausées, perte d'appétit, hypersalivation, perte de poids, hémorragie gastro-intestinale, œdème et spasmes de la glotte et stomatite
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>	Irrégularité de la démarche, fatigue, pyrexie, sensation de ne pas être comme d'habitude, brûlure généralisée, enflure locale et abasie
<b>Foie</b>	Augmentation des transaminases sériques (AST, ALT), augmentation de la bilirubine sérique et hépatomégalie transitoire
<b>Système immunitaire</b>	Fièvre médicamenteuse, réactions anaphylactoïdes et réactions anaphylactiques

<b>Infections et infestations</b>	Bactériémie, infection à <i>Citrobacter</i> , gastroentérite virale, résistance des pathogènes et septicémie néonatale
<b>Lésions, empoisonnements et complications liées à une intervention</b>	Chute, douleur au point d'injection, toxicité causée par divers agents, exposition de la mère pendant la grossesse, exposition du fœtus pendant la grossesse et lésion de la huitième paire de nerfs crâniens
<b>Épreuves de laboratoire</b>	Augmentation du calcium sanguin, réduction du calcium, du magnésium, du sodium et du potassium sériques, augmentation de la tension artérielle, hypotension artérielle, hypertension artérielle et augmentation du taux de LDH sérique
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	Hypervolémie
<b>Système musculo-squelettique et tissus conjonctifs</b>	Dorsalgies, douleurs articulaires, alopecie et spasmes musculaires
<b>Système nerveux</b>	Léthargie, fourmillements, engourdissements, céphalées, confusion, étourdissements, troubles de l'équilibre, troubles de la parole, troubles cognitifs, tremblements, troubles de mémoire, paresthésie du nerf trijumeau, convulsions, méningite séreuse, trouble mental organique aigu, trouble de développement de la parole, hydrencéphalie et blocage neuromusculaire
<b>Psychiatrie</b>	Désorientation, insomnie, dépression et pensées anormales
<b>Reins et appareil urinaire</b>	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle, néphropathie toxique, augmentation du taux sanguin de créatinine, hémodialyse, nécrose du tubule rénal, troubles rénaux et douleur aux reins
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Dépression respiratoire et fibrose pulmonaire
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>	Éruptions cutanées, démangeaisons, érythème, urticaire, atrophie des tissus sous-cutanés ou stéatonécrose et syndrome de l'homme rouge
<b>Interventions chirurgicales et médicales</b>	Hémodialyse
<b>Troubles vasculaires</b>	Hypotension et hypertension

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

La prise concomitante d'autres médicaments neurotoxiques, ototoxiques et/ou néphrotoxiques peut augmenter le risque de toxicité de la gentamicine.

Éviter l'administration concomitante de l'**injection de gentamicine USP** et des agents de blocage neuromusculaire.

(Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Interactions avec d'autres médicaments.**)

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'injection de gentamicine USP ne doit pas être administrée 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 l'injection de gentamicine USP, 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).

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau sont basés sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p><b>Agents antimicrobiens</b> 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</p>	P	Risque accru de néphrotoxicité et/ou de neurotoxicité/ototoxicité	<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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.</p> <p>Effectuer ou faire subir une évaluation audiolgique.</p>
<p>Carbénicilline Pipéracilline</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.	Éviter l'administration concomitante ou séquentielle.
<p><b>Agents cholinergiques</b> (p. ex. néostigmine et pyridostigmine)</p>	P	La gentamicine est un antagoniste de la néostigmine et de la pyridostigmine.	Éviter l'utilisation concomitante.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Diurétiques de l'anse</b> (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 la gentamicine pour injection et de diurétiques de l'anse.  Surveiller les résultats des analyses d'urine et de la fonction rénale. Adapter la posologie de gentamicine en cas de manifestation d'une anomalie fonctionnelle rénale.  Surveiller les signes d'ototoxicité.
<b>Agents bloquants neuromusculaires et analgésiques opioïdes</b> (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. Offrir des soins de soutien en présence d'une interaction.
<b>Agents antinéoplasiques</b> (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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Agents immunodépresseurs</b> (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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.
<b>Zalcitabine</b>	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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Mannitol</b>	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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.
<b>Agalsidase <math>\alpha</math> et <math>\beta</math></b>	P	Inhibition de l'activité intracellulaire de l'alpha-galactosidase	Éviter l'utilisation concomitante.
<b>Indométacine</b>	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 gentamicine, adapter la posologie de manière à ce que la concentration sérique minimale du médicament soit inférieure à 2 mcg/mL.
<b>Magnésium</b>	P	Augmentation du risque de blocage neuromusculaire	Éviter l'utilisation concomitante. L'utilisation concomitante peut entraîner une intensification du relâchement musculaire.

P = Publications

#### 9.4 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.



### **9.5 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction n'a été établie avec les herbes médicinales.

### **9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction n'a été établie avec les épreuves de laboratoire.

### **9.7 Interactions avec le style de vie**

Aucune interaction n'a été établie avec le style de vie.

### **9.8 Interactions médicament-vaccin**

L'injection de gentamicine USP 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.

L'injection de gentamicine USP 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.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'action antimicrobienne des aminosides est favorisée par leur structure chimique. Ces antibiotiques peuvent être considérés comme une espèce polycationique. Comme ils sont polycationiques, ils ont une affinité pour les résidus chargés négativement dans la membrane extérieure des bacilles Gram négatif et des acides nucléiques. Leur activité bactéricide est le résultat de l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes obtenue par la liaison à l'ARNr 16S procaryotique et la perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire de la bactérie. Le processus d'absorption est auto-promu. Il sous-entend la perturbation de la liaison formée par les cations magnésium entre les molécules de lipopolysaccharides adjacentes. L'activité bactéricide des aminosides comprend plusieurs étapes.

D'abord, les aminosides se lient électrostatiquement aux résidus chargés négativement dans la membrane extérieure des bactéries Gram négatif de façon passive, selon un processus non dépendant de l'énergie. Ensuite, ils se diffusent à travers les porines de la membrane extérieure et entrent dans le périplasma. Leur passage subséquent à travers la membrane cytoplasmique requiert l'énergie métabolique du système de transport des électrons. Ce processus est dépendant de l'oxygène. Le terme « phase 1 énergie dépendante », ou EDP-1 en anglais, est employé pour désigner cette phase du transport, qui est l'étape cinétiquement déterminante. La production d'énergie par oxydation requise pour le transport explique pourquoi les aminosides sont beaucoup moins actifs dans des conditions d'anaérobiose. La phase 1 énergie dépendante peut également être inhibée par des cations bivalents, une baisse du pH ou une hyperosmolarité. Dans le cytosol, les aminosides se lient à la sous-unité ribosomique 30S par l'intermédiaire d'un processus énergie dépendant (EDP-II).

La liaison n'empêche pas la formation du complexe d'initiation de la synthèse des peptides, mais elle perturbe l'élongation de la chaîne naissante en altérant le processus de révision qui assure le contrôle de l'exactitude de la traduction. Les protéines aberrantes peuvent donc être insérées dans la membrane cellulaire, ce qui entraîne une altération de la perméabilité et une stimulation accrue du transport des aminosides.

## 10.2 Pharmacodynamie

Les aminosides sont bactéricides, 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.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

Après l'injection par voie intramusculaire (i.m.), la concentration sérique maximale du sulfate de gentamicine est généralement atteinte dans un délai de 30 à 60 minutes. La concentration sérique est mesurable pendant 6 à 8 heures après l'injection. Lorsque la gentamicine est administrée par perfusion intraveineuse (i.v.) d'une durée de 2 heures, la concentration sérique est semblable à celle obtenue par injection intramusculaire (i.m.).

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la concentration sérique maximale de gentamicine (mcg/mL) correspond généralement à environ quatre fois une dose unique administrée par voie i.m. (mg/kg). Par exemple, l'injection de 1 mg/kg à un adulte peut vraisemblablement donner lieu à une concentration sérique maximale de 4 mcg/mL, et une dose de 1,5 mg/kg peut produire un taux de 6 mcg/mL. Bien qu'une certaine variation soit probable en raison des nombreuses variables, dont l'âge, la température corporelle, l'aire spécifique et les caractéristiques physiologiques, une même dose administrée à divers patients a toujours tendance à produire une concentration semblable.

La gentamicine, administrée à raison de 1 mg/kg toutes les 8 heures, pendant la durée habituelle du traitement de 7 à 10 jours, ne s'accumule pas dans le sérum sanguin chez les patients dont la fonction rénale est normale.

La gentamicine, comme tous les aminosides, peut s'accumuler dans le sérum sanguin et les tissus des patients qui reçoivent un traitement à dose forte ou d'une durée prolongée, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale. Chez les patients adultes, les traitements à l'**injection de gentamicine USP** qui reposent sur l'administration de 4 mg/kg/jour ou plus pendant 7 à 10 jours peuvent entraîner une augmentation légère et progressive des concentrations maximale et minimale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, l'organisme met plus de temps à éliminer la gentamicine que chez les patients dont la fonction rénale est normale. Plus la fonction rénale est altérée, plus la clairance est lente.

**Distribution :**

La liaison de la gentamicine aux protéines est faible et varie de 0 % à 30 %. Étant donné que la gentamicine est distribuée dans le liquide extracellulaire, la concentration sérique maximale peut être plus faible que d'habitude chez les patients adultes qui présentent un volume important de ce liquide. Chez les patients fiévreux, la concentration sérique de gentamicine peut être plus faible que chez les patients non fiévreux qui ont reçu la même dose. Lorsque la température corporelle revient à la normale, la concentration sérique du médicament peut augmenter. Les états fébriles et anémiques peuvent être associés à une demi-vie sérique plus courte (l'ajustement posologique n'est généralement pas nécessaire). Chez les patients qui présentent des brûlures graves, la demi-vie peut être considérablement plus courte, et la concentration sérique qui en résulte peut être plus faible que ce que la quantité de mg/kg administrée laissait anticiper.

Après l'administration parentérale, de la gentamicine peut être détectée dans le sérum sanguin, la lymphe, les tissus et les expectorations ainsi que dans les liquides pleural, synovial et péritonéal. La concentration dans le cortex rénal peut parfois être huit fois plus importante que le taux sérique habituel. Dans la bile, la concentration est généralement plus faible, ce qui indique une excrétion biliaire minimale. La gentamicine traverse le placentaire de même que le placenta. Étant donné la faible diffusion des aminosides dans l'espace sous-arachnoïdien qui suit l'administration parentérale, la concentration de gentamicine dans le liquide cébrospinal est souvent faible et proportionnelle à la dose administrée, au taux de pénétration et au degré d'inflammation des méninges. Après l'administration i.m. ou i.v., la pénétration de la gentamicine dans les tissus oculaires est minime.

**Métabolisme :**

Les transformations métaboliques sont rares, voire inexistantes. Le médicament est principalement excrété par filtration glomérulaire.

La clairance de la créatinine et le taux sérique de créatinine entretiennent une corrélation importante avec la demi-vie de la gentamicine dans le sérum sanguin. Les résultats de ces épreuves peuvent servir de guide pour l'ajustement de la posologie chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

**Élimination**

L'excrétion se fait presque exclusivement par filtration glomérulaire, par le rein, une petite fraction étant réabsorbée par le tubule rénal. La demi-vie sérique est de 2 à 4 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale. La réduction progressive de la filtration glomérulaire entraîne un changement inversement proportionnel du taux de clairance de la gentamicine. Conséquemment, la demi-vie sérique est d'environ 48 heures chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire est < 5 mL par minute.

Après l'administration initiale chez les patients qui ont un fonctionnement rénal normal, 70 % ou plus de la dose de gentamicine se retrouve dans l'urine dans les 24 heures. La concentration de la gentamicine dans l'urine peut dépasser les 100 mcg/mL. Après plusieurs jours de traitement, la quantité de gentamicine qui est excrétée dans l'urine atteint presque la

dose administrée. 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. La clairance rénale de la gentamicine est semblable à celle de la créatinine endogène.

Chez les patients qui présentent 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 les patients atteints d'une infection des voies urinaires.

### **Populations et conditions particulières**

#### **Voie intramusculaire**

**Adultes** : Chez les patients dont le fonctionnement rénal est normal, la concentration sérique maximale qui a un effet bactéricide sur les bactéries sensibles est produite de 30 à 90 minutes après l'injection, la concentration sérique maximale (en mcg/mL) étant quatre fois supérieure à la valeur de la dose unique (mg/kg). La demi-vie sérique moyenne est d'environ 2 heures.

**Nourrissons et nouveau-nés** : Une concentration sérique maximale de 2,2 mcg/mL à 8,6 mcg/mL (moyenne de 4,0 mcg/mL) est observée une demi-heure à une heure après l'injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de gentamicine au nourrisson âgé de 7 jours ou moins.

La demi-vie sérique moyenne de la gentamicine est d'environ 5 heures chez les nouveau-nés âgés de moins de 72 heures. La demi-vie peut être considérablement plus longue chez les nourrissons qui pèsent moins de 1 500 g (3,3 lb). Chez les nourrissons de faible poids à la naissance, des valeurs traduisant une longue demi-vie peuvent s'observer jusqu'à la deuxième semaine de vie. À titre de comparaison, des valeurs de 3 à 3,5 heures sont habituellement observées chez les nourrissons nés à terme qui sont âgés de 7 jours ou plus.

À la suite de l'administration i.m. de doses de 2,1 et 2,5 mg/kg, la concentration sérique de gentamicine chez les nourrissons âgés de 2 à 24 mois est comprise entre 2,5 à 7,5 mcg/mL.

#### **Voie intraveineuse**

**Adultes** : La perfusion d'une dose de 1 mg/kg sur une période de 2 heures a produit une concentration maximale moyenne de gentamicine de 4,5 mcg/mL (plage de 0,5 à 8 mcg/mL) chez un groupe de patients, et ce, dès la fin de la perfusion.

L'injection intraveineuse lente des doses recommandées a produit une concentration sérique de 5 à 9 mcg/mL après 10 minutes.

La demi-vie sérique moyenne est identique à celle de la gentamicine administrée par voie intramusculaire.

**Nourrissons et nouveau-nés** : La concentration sérique et les valeurs de demi-vie étaient semblables après la perfusion intraveineuse et l'administration intramusculaire de la gentamicine.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les ampoules d'injection de gentamicine USP à usage unique doivent être protégées de la lumière et conservées à une température comprise entre 15 et 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

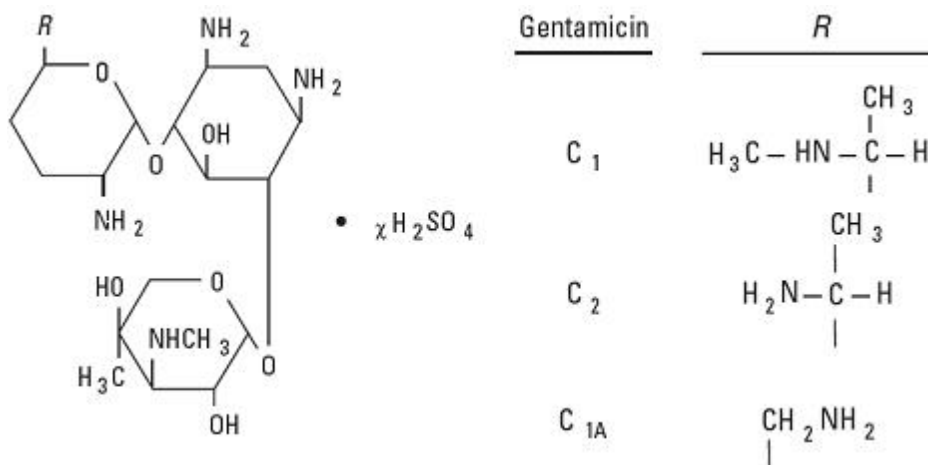
Toute portion inutilisée de l'ampoule doit être jetée immédiatement.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Sulfate de gentamicine
Nom chimique :	0-3-désoxy-4-C-méthyl-3-(méthylamino)- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-0-[2,6-diamino-2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-désoxy-D-streptamine.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Gentamicine C <sub>1</sub> : C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> Gentamicine C <sub>2</sub> : C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> Gentamicine C <sub>1a</sub> : C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>
Formule développée :	L'injection de gentamicine USP est un mélange des trois substances suivantes :



### 14 ESSAIS CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible.

### 15 MICROBIOLOGIE

#### Mode d'action

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides. Elle exerce une action bactéricide contre de nombreux aérobies à Gram négatif et contre certaines souches de staphylocoques en se liant aux sous-unités 30S, et dans une certaine mesure 50S, du ribosome bactérien, inhibant ainsi la synthèse des protéines et générant des erreurs dans la transcription du code génétique. La manière dont la mort cellulaire est provoquée est imparfaitement comprise, et d'autres mécanismes peuvent y contribuer, notamment des

effets sur la perméabilité des membranes.

La gentamicine est bactéricide *in vitro* contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

### Résistance

La résistance aux aminosides s'acquiert par quatre mécanismes principaux :

1. Réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique dans les cellules de la bactérie, généralement en raison de l'expulsion de l'agent par une pompe d'efflux spécifique ou générale.
2. Altération de la cible moléculaire de l'antibiotique, généralement en raison d'une mutation spontanée du gène codant pour cette cible ou de la substitution de la fonction de la cible par un gène exogène.
3. Inactivation des aminosides par des enzymes.
4. La présence d'un facteur de résistance à médiation plasmidique

### **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*

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 les 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 mcg de gentamicine. Les résultats doivent être interprétés conformément aux critères présentés au Tableau 5.

**Tableau 5 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la gentamicine**

Agent pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (mcg/mL)			Diffusion du disque (diamètre des zones en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Entérobactériacées<sup>a</sup></i>	≤ 4	8	≥ 16	≥ 15	13-14	≤ 12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4	8	≥ 16	≥ 15	13-14	≤ 12
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 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 6. Les techniques faisant appel à un disque de diffusion imprégné de



10 mcg de gentamicine doivent répondre aux critères précisés dans ce tableau.

**Tableau 6 : Plages acceptables pour le contrôle de la qualité des tests de sensibilité**

Organismes témoins de laboratoire	Concentrations minimales inhibitrices (mcg/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 antibactérien.

### **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  $\beta$ -lactame, laquelle s'accompagne d'une acylation d'un groupement aminé de l'aminoside et d'une perte mutuelle d'activité antibactérienne des  $\beta$ -lactamines. C'est pourquoi la pénicilline et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même solution avant la perfusion.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale :**

La néphrotoxicité et l'ototoxicité sont les effets indésirables les plus importants des aminosides.

#### **Néphrotoxicité**

La néphrotoxicité se manifeste généralement par une chute du débit de filtration glomérulaire (DFG), une diminution de la capacité de concentration urinaire, une protéinurie, une enzymurie et une altération ultrastructurale des cellules du tubule proximal. Même si les aminosides inhibent l'activité Na-K-ATPase, il est peu probable que cette inhibition soit le mécanisme primaire de la néphrotoxicité des aminosides. Les effets des aminosides sur les

fonctions mitochondriale et lysosomale semblent jouer le rôle principal dans la néphrotoxicité des aminosides.

Pour déterminer la néphrotoxicité des aminosides chez les humains, le rat est un excellent substitut, car le rat et l'humain ont des profils pharmacocinétique et toxicologique semblables à l'égard des aminosides.

Chez les animaux et chez les humains, les lésions morphologiques associées à la néphrotoxicité des aminosides dépendent de la dose administrée et de la durée du traitement. L'examen macroscopique au moment de l'autopsie peut révéler de légères marbrures sur les reins des rats qui ont reçu des doses fortes correspondant à plusieurs fois la dose administrée aux humains. L'examen histopathologique des deux reins révélera des dommages bilatéraux aux tubules proximaux, même quand la dose administrée n'est que quelques fois supérieure à la dose administrée aux humains. Les altérations légères révélées par l'examen au microscope sont généralement confinées aux portions S1 et S2 des tubules du rat, mais une altération des glomérules, du tubule distal et du canal collecteur a été observée à l'aide de la microscopie électronique chez le rat.

### Ototoxicité

L'ototoxicité a été découverte au cours du premier essai clinique sur la streptomycine, en 1945. L'acouphène est fréquent comme symptôme précoce. La perte auditive est le résultat de la dégénérescence des cellules ciliées de la cochlée, qui prend naissance au tour basal et évolue vers l'apex. La perte auditive concernant les sons de haute fréquence est suivie par la perte auditive concernant les sons de basse fréquence. Une fois que la perte auditive est signalée au médecin, les dommages sont déjà substantiels.

Des cas d'ototoxicité aiguë et chronique ont été observés. Le type aigu est réversible, alors que le type chronique est souvent irréversible. Les mécanismes exacts qui entrent en jeu et la relation qui existe entre la dose administrée et le schéma posologique du traitement aux aminosides ne sont pas encore clairs, mais il y a des parallèles à faire avec les effets de ces médicaments sur les reins : la perte auditive réversible de type aiguë peut entretenir un lien avec l'antagonisme compétitif entre le médicament et le calcium. La perte auditive de type chronique peut entretenir un lien avec la liaison aminoside-phosphoinositol, laquelle entraîne l'altération de la structure et de la perméabilité de la membrane.

### Toxicité d'une dose unique

La toxicité aiguë de la gentamicine est faible après l'administration orale aux rongeurs (valeurs de DL<sub>50</sub> comprises entre 8 000 et 1 000 mg/kg de poids corporel), mais la gentamicine est plus toxique après l'administration intraveineuse (valeurs de DL<sub>50</sub> comprises entre 37 et 67 mg/kg de poids corporel) et intramusculaire (valeurs de DL<sub>50</sub> comprises entre 200 et 890 mg/kg de poids corporel).

Les protéines cationiques de faible poids moléculaire, comme le lysozyme et le cytochrome c, se battent pour les sites de liaison anioniques à la frontière de la bordure en brosse du tubule proximal. Il s'agit de la première étape de la réabsorption tubulaire par endocytose. Une compétition semblable entre les aminosides polycationiques semble avoir lieu au cours du

processus de liaison à la bordure en brosse et de l'accumulation subséquente dans les reins. Étant donné que l'absorption rénale du lysozyme se fait par endocytose, l'interaction pharmacologique entre le lysozyme et les molécules de gentamicine dans les moments qui suivent la perfusion de gentamicine est très susceptible d'agir sur la réabsorption tubulaire et le catabolisme intracellulaire du lysozyme si le tubule n'est pas endommagé.

Une perfusion de gentamicine dosée à 0,25, 0,50, 1,0 ou 2,5 mg/mL a été administrée dans des reins de rats isolés. Une réduction du pourcentage de réabsorption du lysozyme proportionnelle à la dose administrée a révélé que la gentamicine inhibe la réabsorption tubulaire du lysozyme de façon proportionnelle à la dose administrée. Le catabolisme rénal du lysozyme 125I en produits de dégradation de plus petit volume a été mesuré à titre de radioactivité non précipitable (monoiodotyrosine 125I et 125I) administrée au perfusé. La perfusion de 0,5 mg/mL ou plus de gentamicine dans des reins a entraîné l'inhibition presque totale de la dégradation rénale du lysozyme. Cette inhibition peut être principalement causée par l'inhibition de la réabsorption tubulaire du lysozyme par la gentamicine, à laquelle s'ajoute l'inhibition de l'activité enzymatique des protéases lysosomales responsables du catabolisme lysosomal du lysozyme.

#### Toxicité des doses répétées

Aucun effet toxique n'a été observé par suite de l'administration orale de 150 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le chien pendant un mois.

L'hépatotoxicité a été observée chez toutes les espèces d'animaux étudiées. La dégénérescence du tubule rénal a été documentée chez le rat, le singe et le chien par suite de l'administration de doses 2, 8 et 12 fois supérieures, respectivement, à celles qui sont administrées à l'humain.

L'administration au rat mâle de doses toxiques (30 mg/kg/jour) d'aminosides pendant 7, 14 et 21 jours a révélé que seules la gentamicine et la netilmicine réduisaient le débit de filtration glomérulaire (DFG) tout au long de la période de traitement. Après 14 jours de traitement, le DFG a eu tendance à se maîtriser chez les rats traités à la netilmicine. Par contre, aucun retour aux valeurs normales de DFG n'a été observé chez les rats traités à la gentamicine.

L'administration d'une dose semblable de gentamicine (40 mg/kg/jour) pendant 10 jours à des rats Munich-Wistar a également entraîné une réduction significative du coefficient d'ultrafiltration du capillaire glomérulaire ( $K_f$ ).

La gentamicine et la tobramycine altèrent l'ultrastructure de l'endothélium du glomérule en réduisant le diamètre et la fréquence de la fenêtre endothéliale. Les altérations fonctionnelles et ultrastructurelles du glomérule qui sont associées au traitement aux aminosides pourraient être causées par un mécanisme de rétroaction tubuloglomérulaire médié par le système rénine-angiotensine, mécanisme que l'on suppose être lié à la pathogenèse de l'insuffisance rénale. Conformément à cette hypothèse, les doses fortes de gentamicine (120 mg/kg/jour) ont produit une augmentation significative de l'activité de la rénine dans le plasma sanguin en même temps qu'une réduction du DFG chez le rat. Les doses inférieures de gentamicine ou de tobramycine (30 mg/kg/jour) ont entraîné une déplétion presque complète des granules cytoplasmiques des cellules myoépithéliales dans la paroi artérielle afférente de l'appareil

juxtaglomérulaire.

Chez les patients humains et les animaux de laboratoire, le traitement aux aminosides entraîne des lésions et une nécrose des cellules tubulaires accompagnées de l'augmentation de l'excrétion de glucose ou de protéines de faible poids moléculaire, dont la  $\beta$ 2-microglobuline. Ces altérations fonctionnelles suggèrent une réduction de la capacité de réabsorption tubulaire. De fait, l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium s'observe chez le rat traité aux aminosides.

Des altérations fonctionnelles induites par la prise d'aminosides ont été décelées grâce à la mesure de l'excrétion urinaire de la protéine de faible poids moléculaire qu'est le lysozyme, de l'enzyme lysosomale N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) et des protéines totales chez le rat intact (Tableau 1). La gentamicine s'est révélée être plus puissante que la nétilmicine pour ce qui est de réduire la réabsorption tubulaire du lysozyme. Elle a également causé des dommages aux membranes cellulaires, ce qui a entraîné une fuite du marqueur lysosomal qu'est l'enzyme NAG et une augmentation de l'excrétion des protéines totales.

La réabsorption tubulaire du lysozyme a eu tendance à se maîtriser, malgré l'administration continue de la gentamicine ou de la tobramycine. La détermination du coefficient de transmittance glomérulaire du lysozyme suivant le traitement aux aminosides a permis de procéder à une analyse quantitative plus précise de la réabsorption tubulaire du lysozyme.

La perfusion de gentamicine ou de tobramycine (30 mg/kg/jour) administrée dans des reins isolés a réduit la réabsorption par endocytose du lysozyme de sorte qu'elle était d'environ 50 % après 7 jours. Étant donné que les aminosides et le lysozyme sont absorbés par les cellules tubulaires au moyen de l'endocytose, il est très probable que les effets différentiels des aminosides sur la réabsorption tubulaire du lysozyme représentent des altérations spécifiques de la fonction du tubule proximal, comme l'altération de la réabsorption des protéines par endocytose.

Dans le cadre d'une étude menée par Espandiari et ses collaborateurs, des rats âgés de 10, 25, 40 ou 80 jours ont reçu une injection sous-cutanée de gentamicine dosée à 0, 50 ou 100 mg/kg, selon le poids corporel et par jour, pendant 6 ou 14 jours. Chez les rats âgés de 8 jours qui ont reçu la dose la plus forte, on a observé une réduction du taux de croissance et une augmentation de la créatinine sérique, de l'azote uréique du sang et de la molécule 1 associée à une lésion rénale dans l'urine de même que des altérations pathologiques. Chez les rats âgés de 10 ou de 40 jours qui ont reçu 100 mg/kg/jour de gentamicine pendant 6 ou 14 jours, on a également observé une augmentation des taux sériques d'azote uréique du sang et de créatinine et des altérations pathologiques, alors que chez les rats âgés de 25 jours, on n'a observé que des altérations rénales légères. Ces données indiquent que sur le plan de la toxicité rénale induite par la gentamicine, il existe des différences claires liées à l'âge du sujet et que le rein du nouveau-né (rein immature de 25 jours) est plus tolérant aux effets néphrotoxiques de la gentamicine.

### **Carcinogénicité**

Aucune étude de carcinogénicité n'est disponible. Un rapport sur les similarités structurelles possibles entre la gentamicine et des carcinogènes connus a été préparé. Les caractéristiques

structurelles de la gentamicine ont été comparées à celles qui ont été répertoriées dans deux listes de caractéristiques structurelles tenues pour être associées à un risque accru d'activité carcinogène chez les animaux. La gentamicine ne possède aucune des caractéristiques structurelles répertoriées dans les deux compilations.

De plus, dans le cadre de son évaluation, le Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA) a tenu pour acquis que l'éventualité d'une activité carcinogène de la gentamicine était peu probable étant donné qu'aucun effet carcinogène n'a été associé à d'autres aminosides soumis à des bioessais à long terme chez des animaux.

### **Génotoxicité :**

La gentamicine a été testée dans le cadre d'un éventail d'études de génotoxicité *in vitro* (essai microsomal sur la salmonelle, test sur l'enjambement mitotique, conversion génique, réparation d'ADN, essai recombinant). Les résultats de la plupart de ces études ont été négatifs. Par contre, des résultats positifs ont été obtenus dans des tests *in vitro* de mutation directe sur *Escherichia coli* suivant l'exposition à une dose cytotoxique, dans un test d'aberrations chromosomales sur des cellules L de souris et dans un test d'échange de chromatides sœurs sur des fibroblastes humains. La méthodologie de ces études ne permet pas d'évaluer le potentiel génotoxique de la gentamicine.

La cytotoxicité et la mutagénicité de la gentamicine ont été examinées dans le cadre d'un test d'aberrations chromosomales sur des cellules CKO-KI avec et sans activation métabolique. Par suite des tests de cytotoxicité, l'activité mutagène a été testée à l'aide de concentrations finales de 5 000, 2 000 et 800 mcg/mL. Des témoins positifs et négatifs ont été inclus. Les résultats ont révélé qu'avec ou sans activation métabolique, le sulfate de gentamicine n'induisait pas d'aberrations chromosomales dans les cellules ovariennes des hamsters (cellules CHO).

La mutagénicité de sept aminosides, dont la gentamicine, a été étudiée sur des cellules de la bactérie *Salmonella typhimurium* et dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Aucun des antibiotiques testés n'a exercé d'activité mutagène sur la bactérie ou la levure.

Dans le cadre de la deuxième étude, l'activité mutagène du sulfate de gentamicine a été testée à l'aide du test de mutation génique CHO/HGPRT. L'activité mutagène a été testée à l'aide de doses finales de 5 000, 2 000, 800, 320 et 128 mcg/mL, avec et sans activation métabolique. Des témoins positifs et négatifs ont été inclus dans l'étude. Les résultats ont révélé que le sulfate de gentamicine était peu ou n'était pas toxique pour les cellules ovariennes des hamsters à des concentrations de 8 à 5 000 mcg/mL. À titre de comparaison, la viabilité de la cellule était inférieure à 50 % par suite de l'administration de 2 000 et de 5 000 mcg/mL. Les résultats du test de mutation génique CHO/HGPRT ont révélé qu'avec et sans activation métabolique, le sulfate de gentamicine n'induisait pas de réponse mutagène.

Le potentiel mutagène du sulfate de gentamicine *in vivo* a été étudié dans le cadre d'un test du micronoyau sur des érythrocytes de moelle osseuse de souris CD-1. En raison de la faible absorption de la gentamicine suivant son administration par voie orale, la voie intraveineuse a été utilisée pour garantir l'exposition des cellules cibles de la moelle osseuse. Les souris ont reçu 20, 40 ou 80 mg/kg. Aucune induction des micronoyaux n'a été décelée dans les

érythrocytes de moelle osseuse des souris traitées, peu importe la concentration de la gentamicine qu'elles ont reçue. La valeur de fond des micronoyaux était normale chez les témoins négatifs. Chez les témoins positifs (cyclophosphamide), une augmentation substantielle du nombre de micronoyaux de cellules de moelle osseuse a été observée au moment de la mort et 24 heures après l'administration du traitement. Les résultats du test ont révélé que le sulfate de gentamicine n'induisait pas de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse de la souris CD-1 traitée à l'aide de la dose maximale tolérée de 80 mg/kg.

Bien que les résultats de certains tests inadéquats de mutagénicité *in vitro* sur la gentamicine aient été positifs, ces résultats n'ont pas pu être confirmés dans une batterie de tests de génotoxicité adéquatement dirigés (deux tests *in vitro* [test d'aberration chromosomale sur des cellules CHO-K1 et test de mutation génique CHO/HGPRT] et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris).

Conclusion finale, il est peu probable que la gentamicine soit génotoxique.

### **Toxicité à l'égard des fonctions de la reproduction**

La gentamicine peut endommager la huitième paire de nerfs crâniens et le nerf vestibulaire du fœtus. Le risque auquel le fœtus est exposé est accru au cours du deuxième et du troisième trimestre.

Les rates gravides qui ont reçu de la gentamicine par injection intramusculaire à raison de 75 mg/kg pendant 12 jours à partir du 10<sup>e</sup> jour de la gestation ont donné naissance à des petits de faible poids de naissance 15 heures après les témoins. L'administration de gentamicine à des rates gravides a causé des lésions tubulaires focales dans le rein en formation, une réduction du taux de néphrogenèse précoce et un retard général de croissance.

Chez le cobaye, l'injection de 4 mg/kg pc/jour par voie intramusculaire du jour 48 au jour 54 n'a pas eu d'effets tératogènes.

Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été signalé après l'administration intramusculaire de 0,8 et de 4 mg/kg pc/jour du jour 6 au jour 16 de la gestation.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### P<sup>r</sup>Injection de gentamicine USP

#### (Sulfate de gentamicine)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Injection de gentamicine USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Injection de gentamicine USP**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **L'injection de gentamicine USP** peut nuire à vos reins. Votre professionnel de la santé fera des analyses sanguines pour surveiller votre fonction rénale pendant votre traitement à **l'injection de gentamicine USP**. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous remarquez un changement sur le plan de la quantité ou de la couleur (brun foncé) de votre urine.
- **L'injection de gentamicine USP** peut nuire à votre audition. Votre audition doit être surveillée attentivement pendant votre traitement à **l'injection de gentamicine USP**. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez une perte auditive ou un tintement dans les oreilles.
- Parlez avec votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, car d'autres médicaments peuvent également provoquer des problèmes rénaux ou auditifs ou peuvent ajouter aux problèmes rénaux ou auditifs causés par **l'injection de gentamicine USP**.

#### À quoi sert l'injection de gentamicine USP ?

**L'injection de gentamicine USP** est uniquement utilisée pour traiter des infections graves ou potentiellement fatales qui sont causées ou sont fortement soupçonnées d'être causées par des bactéries dans les cas suivants :

- Présence de bactéries dans le sang.
- Infections des poumons.
- Infections des voies urinaires.
- Infections du tissu osseux et des tissus mous.
- Plaies infectées (plaies chirurgicales et blessures).
- Brûlures compliquées par une infection.

#### Comment l'injection de gentamicine USP agit-elle ?

**L'injection de gentamicine USP** nuit à la production de certaines substances bactériennes qui

sont nécessaires à la paroi des cellules bactériennes. Ce faisant, elle cause la mort des bactéries.

### **Quels sont les ingrédients de l'injection de gentamicine USP ?**

Ingrédient médicinal : gentamicine sous forme de sulfate de gentamicine.

Ingrédients non médicinaux : méthylparabène (40 mg/mL seulement), propylparabène (40 mg/mL seulement), métabisulfite de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

### **L'injection de gentamicine USP est offerte dans les formats suivants :**

L'**injection de gentamicine USP** est une solution stérile contenant 10 mg/mL ou 40 mg/mL de gentamicine, sous forme de sulfate de gentamicine.

### **N'utilisez pas l'injection de gentamicine USP si :**

- Vous avez des antécédents d'hypersensibilité ou de réaction allergique grave à la gentamicine, à d'autres aminosides ou à tout autre ingrédient de l'**injection de gentamicine USP**.

**Pour éviter les effets secondaires et favoriser l'utilisation adéquate de l'injection de gentamicine USP, parlez à votre professionnel de la santé avant de commencer votre traitement. Parlez-lui de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé et précisez, entre autres, si :**

- Vous avez déjà reçu un traitement aux aminosides.
- Vous avez des antécédents de problèmes rénaux ou de diabète.
- Vous prenez des diurétiques, comme du furosémide (Lasix).
- Vous avez des antécédents de maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD).
- Vous avez des antécédents de problèmes auditifs.
- Vous avez des antécédents de myasthénie grave ou la maladie de Parkinson.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

### **Autres mises en garde importantes :**

Si vous ressentez des symptômes comme une diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre et des douleurs ou une sensibilité dans la région abdominale, vous avez peut-être la colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). En présence de ces symptômes, arrêtez de prendre l'**injection de gentamicine USP** et communiquez immédiatement avec votre professionnel de santé.

**Informez votre professionnel de la santé de toutes les substances que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**



### Les agents suivants peuvent interagir avec l'injection de gentamicine USP :

- D'autres antibiotiques, comme les aminosides (par exemple, amikacine, kanamycine, parmomycine, streptomycine, tobramycine), les céphalosporines, la clindamycine, la carbénicilline, la pipéracilline, la polymixine B, la colistine et la vancomycine.
- L'amphotéricine B, médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.
- Les médicaments contre le cancer, tels que le cisplatine et le carboplatine.
- Les diurétiques (pilules d'eau), comme le furosémide.
- Les médicaments utilisés pour la suppression du système immunitaire, comme la cyclosporine et le tacrolimus.
- La zalcitabine, médicament contre le VIH.
- Les bloqueurs neuromusculaires utilisés pour l'anesthésie au cours de la chirurgie.
- Les médicaments utilisés pour traiter la myasthénie grave, tels que la néostigmine et la pyridostigmine.
- Le magnésium.
- Le mannitol.
- Certains vaccins, tels que le vaccin vivant contre la typhoïde et le BCG (bacille de Calmette et Guérin).
- L'indométacine, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour réduire la fièvre et l'inflammation.
- Tout médicament pouvant causer des problèmes de reins ou d'audition.

### Comment prendre l'injection de gentamicine USP :

L'injection de gentamicine USP vous sera administrée par votre professionnel de la santé par injection dans un muscle ou directement dans une veine. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient.

### Dose habituelle :

Votre professionnel de santé décidera de la dose qui vous convient. Celle-ci dépendra de votre âge, de votre poids, du type d'infection et du fonctionnement de vos reins.

Votre professionnel de la santé vous dira également pendant combien de temps vous devez utiliser l'injection de gentamicine USP.

Demandez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur le nombre de doses de l'injection de gentamicine USP dont vous aurez besoin ou sur le moment où vous les recevrez.

### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [l'injection de gentamicine USP], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose manquée :

L'injection de gentamicine USP est administrée par un professionnel de la santé. Si vous croyez avoir manqué une dose, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Quels sont les effets secondaires possibles de l'injection de gentamicine USP ?**

La liste ci-dessous ne contient pas tous les effets secondaires que vous pouvez présenter lors du traitement à l'injection de gentamicine USP. Si vous éprouvez des effets secondaires non mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- nausées et vomissements
- diminution de l'appétit
- éruptions cutanées, démangeaisons ou rougeurs de la peau
- réactions allergiques, dont l'urticaire
- troubles de sommeil
- maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère
- fatigue
- enflure
- douleur au point d'injection
- fièvre
- dépression
- anxiété et confusion

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> <b>Problèmes rénaux :</b> urine de couleur foncée, augmentation/diminution de la miction, faiblesse, nausées, vomissements, enflure des bras ou des jambes.			✓
<b>Problèmes d'audition :</b> surdité, et tintement dans les oreilles.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Problèmes du système nerveux :</b> difficulté à marcher, étourdissements, engourdissements, picotements de la peau, contractions			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaires, convulsions, crises et difficulté à respirer.			
<b>Réaction allergique grave (hypersensibilité) :</b> enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, démangeaisons, urticaire, éruption cutanée avec ou sans cloques ou desquamation.			✓
<b>Problèmes de l'oreille interne :</b> perte d'équilibre en marchant, étourdissement et tournis.		✓	
<b>Troubles oculaires :</b> vision floue, vision double et perte de vision.		✓	
<b>Colite à Clostridium difficile (inflammation du côlon) :</b> diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre et douleur ou sensibilité dans la région abdominale.			✓
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse.		✓	
<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, douleurs musculaires, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas énuméré ici ou qui devient assez intense pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Les ampoules d'**injection de gentamicine USP** doivent être protégées de la lumière et conservées à la température ambiante (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour obtenir un complément d'information sur l'injection de gentamicine USP :**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie de produit complète qui est préparé pour les professionnels de la santé et qui comprend ces renseignements pour le consommateur en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou en appelant le fabricant au 1-800-656-0793.

Ce feuillet a été préparé par

Hikma Canada Limited  
Mississauga, Ontario  
L5R 3P9

Dernière révision : le 2 mai 2022