

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

Pr Tobramycine injectable, USP

10 mg de tobramycine / mL

40 mg de tobramycine / mL

Pr Tobramycine pour injection, USP

1,2 g de tobramycine / fiole

Antibiotique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
23 octobre 2018

N° de contrôle : 211038

Pr TOBRAMYCINE INJECTABLE, USP
10 mg de tobramycine / mL
40 mg de tobramycine / mL

Pr TOBRAMYCINE POUR INJECTION, USP
1,2 g de tobramycine / fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Antibiotique

MODE D'ACTION

Comme les autres aminosides, la tobramycine se fixe aux protéines de la sous-unité 30S des ribosomes de la bactérie et inhibe ainsi la synthèse protéinique, surtout à l'étape initiale. Bien que l'inhibition de la synthèse protéinique ne constitue pas, pour les bactéries, un phénomène létal dans la même mesure que la destruction du revêtement cellulaire, la liaison des aminosides à leurs récepteurs s'effectue avec une affinité tellement marquée qu'elle est essentiellement irréversible, aboutissant à la mort de la cellule bactérienne.

Les aminosides peuvent également donner lieu à une mauvaise interprétation du code génétique, qui résulte en l'incorporation protéinique d'acides aminés incompatibles à la cellule bactérienne. Ce mécanisme est un facteur probablement moins important dans la destruction des bactéries que l'inhibition de la synthèse protéinique.

Après l'administration par voie intraveineuse, les concentrations sériques sont similaires à celles suivant l'administration par voie intramusculaire; elles dépendent essentiellement de la dose administrée. La demi-vie sérique chez les patients à la fonction rénale normale est d'environ 2 heures, alors que chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, elle varie de 5 à 47 heures. La tobramycine est éliminée presque exclusivement par filtration glomérulaire. Il n'y a pratiquement aucune liaison de la tobramycine avec les protéines.

INDICATIONS

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP peuvent être indiquées pour le traitement des infections suivantes causées par des souches sensibles de micro-organismes : septicémie, infections compliquées et récurrentes des voies urinaires, infections des voies respiratoires inférieures, infections graves de la peau et des tissus mous, y compris les brûlures et la péritonite, et infections du SNC causées par des micro-organismes résistants aux antibiotiques habituellement considérés comme efficaces dans ces infections.

La tobramycine est habituellement active *in vitro* et dans les infections cliniques contre la plupart des souches des micro-organismes suivants :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- L'espèce *Proteus* (indole positif et indole négatif), y compris *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* et *Proteus vulgaris*
- *Escherichia coli*
- Le groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*
- L'espèce *Citrobacter*
- L'espèce *Providencia*
- Staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* (à coagulase positive et à coagulase négative).

On peut envisager d'utiliser la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP dans les cas d'infections staphylococciques graves lorsque la pénicilline ou d'autres médicaments pouvant être moins toxiques sont contre-indiqués et lorsque les résultats de l'antibiogramme et l'évaluation clinique suggèrent son emploi.

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de la Tobramycine injectable, USP la Tobramycine pour injection, USP et d'autres antibactériens, la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP doivent être utilisées uniquement pour traiter les infections pour lesquelles il est démontré ou fortement présumé que des bactéries sensibles en sont la cause. Quand des cultures et des données sur la sensibilité sont disponibles, leurs résultats devraient orienter le choix ou l'ajustement du traitement antibactérien. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

On doit procéder aux études de sensibilité appropriées pour déterminer la sensibilité du micro-organisme causal à la tobramycine. On peut cependant entreprendre le traitement, fondé sur l'évaluation clinique et les résultats probables des antibiogrammes, avant d'avoir obtenu ces résultats.

Remarque : Si des études de sensibilité indiquent que le micro-organisme causal est résistant à la tobramycine, on doit instaurer une autre thérapie appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

La tobramycine est contre-indiquée chez les patients ayant manifesté une hypersensibilité connue à la tobramycine ou à tout autre aminoside, et lorsqu'une allergie croisée avec d'autres aminosides a été établie.

MISES EN GARDE

Les patients traités avec la tobramycine ou d'autres aminosides doivent faire l'objet d'une

surveillance clinique étroite, car ces antibiotiques ont une capacité intrinsèque à causer de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité.

Des toxicités vestibulaire et auditive peuvent survenir. Une dégradation de la fonction de la huitième paire de nerfs crâniens se manifestera vraisemblablement chez les patients souffrant déjà d'une lésion rénale, surtout si le médicament est administré pendant des périodes prolongées ou à des doses plus élevées que les doses recommandées.

Les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou chez qui l'on soupçonne une telle insuffisance doivent être sous observation clinique étroite. On doit surveiller la fonction rénale et celle de la huitième paire de nerfs pendant le traitement.

Une telle surveillance est également recommandée au cours du traitement de patients chez qui la fonction rénale était normale au départ, mais qui présentent une oligurie ou des signes d'une rétention d'azote (augmentation du taux d'azote uréique du sang, du taux d'azote non protéique ou du taux de créatinine sérique) au cours du traitement. La manifestation d'une altération de la fonction rénale, vestibulaire et(ou) auditive, nécessite une surveillance étroite des ajustements de la posologie (voir le tableau 1). L'arrêt du traitement peut être indiqué.

On doit déterminer les concentrations sériques maximums et minimums des aminosides périodiquement au cours du traitement, afin de maintenir des taux adéquats et d'éviter des taux potentiellement toxiques. Il faut éviter d'avoir des concentrations sériques supérieures à 12 mg/L pendant des périodes prolongées. Des taux minimums qui augmentent au-dessus de 2 mg/L peuvent dénoter une accumulation dans les tissus. Une telle accumulation, des concentrations maximums trop élevées, un âge avancé et des doses cumulatives peuvent être des facteurs qui contribuent à l'ototoxicité et à la néphrotoxicité.

On doit surveiller de près les patients soumis à une administration concomitante et/ou consécutive d'autres agents pouvant être neurotoxiques et/ou néphrotoxiques et plus particulièrement les autres aminosides (comme l'amikacine, la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, la gentamicine, la paromomycine), l'amphotéricine B, la céphaloridine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine, la cisplatine et la vancomycine. L'âge avancé et la déshydratation sont d'autres facteurs pouvant augmenter les risques pour le patient.

On ne doit pas employer simultanément la tobramycine et des diurétiques puissants, car certains diurétiques sont eux-mêmes ototoxiques.

Le sulfate de tobramycine renferme du bisulfite de sodium, un sulfite qui peut être à l'origine de réactions allergiques, notamment des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques mettant la vie en danger ou moins graves, chez certaines personnes qui y sont sensibles.

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris la tobramycine. La gravité de la MACD peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les

patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, du syndrome cholestatique ou de perforation du côlon après la prise d'un antibactérien. On a signalé la MACD plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la maladie à *Clostridium difficile*. Cette dernière peut entraîner une morbidité importante et une mortalité et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères.

Grossesse

L'innocuité de ce produit chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études chez les animaux et chez l'humain ont démontré qu'il existe un transfert de tobramycine entre la mère et le fœtus. À ce jour, aucun rapport n'a révélé d'effets tératogènes chez les humains. Toutefois, une étude sur des cobayes utilisant des doses élevées (50 à 100 mg/kg) au cours des 4 dernières semaines de grossesse a révélé une faible incidence d'ototoxicité chez le nouveau-né (voir TÉRATOLOGIE ET REPRODUCTION).

Sensibilité et résistance

Développement de bactéries résistantes aux antibiotiques

Prescrire la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

PRÉCAUTIONS

On a signalé un bloc neuromusculaire et une paralysie respiratoire chez des chats auxquels on donnait des doses très élevées (40 mg/kg) de tobramycine. La possibilité que ces phénomènes se produisent chez l'homme doit être envisagée si la tobramycine est administrée à des patients qui sont également sous anesthésie générale et(ou) sous bloquants neuromusculaires tels que la succinylcholine et la tubocurarine, ou à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de myasthénie grave.

La tobramycine doit être administrée avec prudence aux prématurés et aux nouveau-nés, en raison de l'immaturation rénale et de la prolongation de la demi-vie du médicament qui en résulte.

Si une prolifération des micro-organismes non sensibles survient, on doit instaurer une thérapie appropriée et, au besoin, arrêter l'administration du médicament.

Bien que ce type d'injection ne soit pas indiqué, des cas de nécrose maculaire ont été signalés suite à l'injection intraoculaire ou sous-conjonctivale d'aminosides, y compris la tobramycine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Néphrotoxicité

Des changements dans la fonction rénale se traduisant par une élévation du taux d'azote uréique du sang, du taux d'azote non protéique et du taux de créatinine sérique, et par une oligurie ont été signalés, surtout chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale qui ont été traités par des doses plus élevées que les doses recommandées ou pendant des périodes plus longues que celles recommandées.

Neurotoxicité

Des réactions indésirables à la fois sur les branches vestibulaire et auditive de la huitième paire de nerfs ont été signalées, surtout chez les patients recevant des doses élevées et(ou) suivant un traitement prolongé. Les symptômes comprennent étourdissements, vertiges, acouphène, bourdonnements d'oreilles et perte de l'acuité auditive.

Les autres réactions indésirables qui ont été observées et qui peuvent être associées au traitement à la tobramycine comprennent les suivantes : élévation des taux des transaminases sériques [AST (SGOT), ALT (SGPT)]; augmentation des taux de phosphatases alcalines et des taux de bilirubine dans le sérum; anémie, granulocytopenie et thrombocytopenie; fièvre, éruptions cutanées, dermatite exfoliative, démangeaisons, urticaire, nausées, vomissements, diarrhée, céphalées et léthargie. On a également signalé une réaction locale au point d'injection.

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes

La gravité des signes et symptômes du surdosage à la tobramycine dépend de la dose administrée, de la fonction rénale, de l'état d'hydratation et de l'âge du patient ainsi que de l'administration concomitante d'autres médicaments ayant un profil de toxicité semblable à celui de la tobramycine. Des effets toxiques peuvent se produire chez des patients traités avec le médicament pendant plus de 10 jours ou recevant une dose supérieure à 5 mg/kg/jour ou à 7,5 mg/kg/jour en pédiatrie, ou encore chez des patients atteints d'insuffisance rénale dont la posologie n'a pas été adaptée en conséquence.

La néphrotoxicité qui survient après l'administration parentérale d'un aminoside correspond le plus souvent à la surface sous la courbe concentration sérique en fonction du temps. La

néphrotoxicité est plus probable si les taux sanguins minimums sont au-dessus de 2 mg/L et elle est également proportionnelle aux taux sanguins moyens. Les patients âgés, ceux souffrant d'insuffisance rénale, ceux qui reçoivent d'autres médicaments néphrotoxiques et ceux qui présentent une déplétion volumique courent un risque plus élevé de présenter une nécrose tubulaire aiguë. Les toxicités auditives et vestibulaires ont été liées au surdosage aux aminosides. Ces toxicités surviennent après un traitement de plus de 10 jours, chez les personnes ayant une fonction rénale anormale, chez les patients déshydratés et chez ceux recevant des médicaments qui sont également ototoxiques. Ces patients peuvent être asymptomatiques ou peuvent présenter étourdissements, acouphène, vertiges et une perte de l'acuité des sons aigus à mesure que l'ototoxicité progresse. Il est possible que ces signes et symptômes se manifestent longtemps après l'arrêt du traitement.

Un bloc neuromusculaire ou une paralysie respiratoire peuvent survenir après l'administration d'aminosides. Un bloc neuromusculaire, une paralysie respiratoire prolongée et une insuffisance respiratoire peuvent se produire plus fréquemment chez des patients atteints de myasthénie grave ou de la maladie de Parkinson. Une paralysie respiratoire prolongée peut aussi se produire chez des patients recevant le décraméthonium, la tubocurarine et la succinylcholine. L'administration de sels calciques peut faire rétrocéder un bloc neuromusculaire, mais une ventilation assistée pourra également être nécessaire.

L'ingestion de tobramycine a moins de risque de causer une toxicité en raison de la faible absorption des aminosides dans un tractus gastro-intestinal intact.

Traitement

En cas de surdosage à la tobramycine, on doit d'abord évaluer la fonction respiratoire et, le cas échéant, maintenir les voies respiratoires libres et assurer l'oxygénation et la ventilation. Il faut rapidement procéder à la réanimation advenant une paralysie respiratoire.

Les patients ayant reçu une dose excessive de tobramycine et dont la fonction rénale est normale doivent être hydratés avec soin en vue de maintenir un débit urinaire de 3 à 5 mL/kg/h. On surveillera de près l'équilibre hydrique, la clairance de la créatinine et les taux plasmatiques de tobramycine jusqu'à ce que le taux sérique de tobramycine soit inférieur à 2 mg/L.

Les patients chez qui la demi-vie d'élimination est de plus de 2 heures ou dont la fonction rénale est anormale pourront nécessiter un traitement plus énergique. Pour ces patients, l'hémodialyse sera peut-être bénéfique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP peuvent être administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse. La dose pour administration intraveineuse est la même que celle pour administration intramusculaire.

Posologie

Adultes :

La posologie recommandée pour les patients dont la fonction rénale est normale est de 1 mg/kg toutes les 8 heures, soit au total 3 mg/kg/jour. Les infections bénignes et modérées des voies urinaires basses ont été traitées efficacement à raison de doses de 2 à 3 mg/kg/jour administrées une fois par jour. En cas d'atteinte du tissu rénal ou d'infections graves, surtout quand il y a indication d'atteinte généralisée, on recommande d'administrer deux ou trois doses réparties également.

La posologie habituelle pour les patients pesant plus de 60 kg est de 80 mg (2 mL) toutes les huit heures. Pour les patients pesant 60 kg ou moins, la posologie habituelle est de 60 mg (1,5 mL) toutes les huit heures.

Lorsque l'infection présente un danger pour la vie du patient, des posologies allant jusqu'à 5 mg/kg/jour peuvent être administrées en trois ou quatre doses égales. Cette posologie doit être réduite à 3 mg/kg/jour aussitôt que l'état du patient le permet. Pour éviter une toxicité accrue due à des taux sériques excessifs, la posologie ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour si on ne surveille pas les taux sériques.

Enfants :

6 à 7,5 mg/kg/jour administrés en trois ou quatre doses égales.

Nouveau-nés (de sept jours ou moins) :

Jusqu'à 4 mg/kg/jour peuvent être administrés en deux doses réparties également toutes les douze heures (voir PRÉCAUTIONS).

La durée habituelle du traitement est de sept à dix jours. Un traitement plus long peut être nécessaire dans les infections difficiles à traiter ou compliquées. Dans ces cas, une surveillance des fonctions rénale, auditive et vestibulaire est recommandée, car le risque de neurotoxicité est plus élevé lorsque le traitement se prolonge au-delà de dix jours.

Patients souffrant d'insuffisance rénale :

On doit surveiller les concentrations sériques de tobramycine pendant le traitement avec ce médicament.

Après une dose d'attaque de 1 mg/kg, il faut ajuster la posologie chez ces patients soit en administrant des doses plus faibles administrées à 8 heures d'intervalle soit par des doses normales à intervalles prolongés (voir le tableau 1). Les deux schémas posologiques doivent être fondés sur les taux d'azote uréique du sang, les taux de créatinine sériques ou la clairance de la créatinine, car il y a une corrélation entre ces valeurs et la demi-vie de la tobramycine.

Dose ajustée à intervalles de huit heures (schéma posologique I) :

Une gamme posologique ajustée de façon appropriée pour tout patient dont les taux d'azote uréique du sang, la clairance de créatinine ou les taux de créatinine sérique sont connus figure au tableau 1. Le choix de la dose dans les limites de la gamme indiquée doit être fondé sur la gravité

de l'infection, la sensibilité de l'agent pathogène et certains facteurs spécifiques au patient, tout particulièrement sa fonction rénale.

Ajustement des intervalles entre des doses fixes (schéma posologique II) :

Les intervalles recommandés entre les doses sont donnés dans le tableau 1. En règle générale, l'intervalle en heures peut être déterminé en multipliant le taux de créatinine sérique du patient par six.

Tableau 1 : Deux schémas posologiques d'entretien fondés sur la fonction rénale et le poids corporel après une dose d'attaque de 1 mg/kg*

Fonction rénale ⁺		SCHÉMA I		OU	SCHÉMA II
		Doses ajustées à intervalles de 8 heures		Intervalles ajustés entre doses fixes	
Créatinine sérique mcmol/L	Clairance de la créatinine mL/s	Poids		Poids/Dose	
		50 - 60 kg	60 - 80 kg	50 - 60 kg : 60 mg	60 - 80 kg : 80 mg
≤ 115	≥ 1,17	60 mg	80 mg	q 8 h	
125 - 170	1,15 - 0,67	30 - 60 mg	50 - 80 mg	q 12 h	
175 - 290	0,65 - 0,33	20 - 25 mg	30 - 45 mg	q 18 h	
300 - 470	0,32 - 0,17	10 - 18 mg	15 - 24 mg	q 24 h	
475 - 660	0,15 - 0,08	5 - 9 mg	7 - 12 mg	q 36 h	
≥ 670	≤ 0,07	2,5 - 4,5 mg	3,5 - 6 mg	q 48 h ⁺⁺	

* Pour les infections qui menacent la vie du patient, on peut utiliser des posologies supérieures de 50 % aux posologies recommandées. Réduire la posologie aussitôt que l'on constate une amélioration.

+ Si elles sont utilisées pour déterminer le degré d'insuffisance rénale, les concentrations de créatinine sérique doivent refléter un état stable d'azotémie rénale.

++ Lorsqu'on ne fait pas de dialyse.

Les deux schémas posologiques ci-dessus sont proposés à titre indicatif. Ils pourront être utilisés lorsque les taux sériques de tobramycine ne peuvent pas être mesurés directement. La posologie appropriée établie, selon l'un ou l'autre de ces schémas posologiques, doit être administrée en conjonction avec des observations cliniques et de laboratoire minutieuses, et elle doit être modifiée en conséquence.

Posologie en cas d'obésité modérée ou marquée :

La posologie peut être calculée en mg/kg d'après une estimation de la masse corporelle maigre plus 40 % du poids en excès.

Administration

La tobramycine peut être administrée par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse.

Administration intraveineuse :

Cette voie d'administration est recommandée lorsqu'il n'est pas possible d'administrer le médicament par voie intramusculaire, p. ex. en présence d'un choc, de troubles hématologiques, de brûlures graves ou d'une masse musculaire réduite.

Normalement, la concentration de tobramycine en solution ne doit pas dépasser 1 mg/mL pour les adultes ou les enfants. La solution doit être perfusée sur une période de 20 à 60 minutes. S'il est nécessaire de restreindre le volume de la solution à perfuser, une solution plus concentrée peut être utilisée; toutefois, il est important que le temps de perfusion dépasse cinq minutes afin d'éviter des concentrations sériques excessivement élevées. Un système de contrôle du débit est recommandé dans ce cas.

Remarque : La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP ne doivent pas être mélangées physiquement à d'autres médicaments avant leur administration, mais doivent être administrées séparément, selon les voies d'administration et les posologies recommandées.

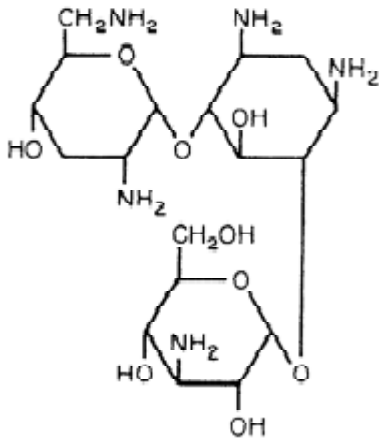
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Tobramycine

Nom chimique : *O*-3-amino-3-déoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-[2,6-diamino-2,3,6-tridéoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-déoxystreptamine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₃₇N₅O₉

Masse moléculaire : 467,54 g/mol

Description : La tobramycine est une poudre hygroscopique, de couleur blanche à blanc cassé. Il s'agit d'un aminoside, aisément soluble dans l'eau, dont la structure de base comporte un aminocyclitol. Le pH d'une solution aqueuse à 10 % se situe entre 9 et 11. Son point de fusion varie de 172 °C à 178 °C.

FORME POSOLOGIQUE

Composition

Tobramycine injectable, USP, 10 mg / mL :

Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalent à 10 mg de tobramycine, 0,1 mg d'édétate disodique, 5 mg de phénol, 3,2 mg de métabisulfite de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. Peut aussi contenir de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide sulfurique pour ajuster le pH.

Tobramycine injectable, USP, 40 mg / mL :

Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalent à 40 mg de tobramycine, 0,1 mg d'édétate disodique, 5 mg de phénol, 3,2 mg de métabisulfite de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. Peut aussi contenir de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide sulfurique pour ajuster le pH.

Tobramycine pour injection, USP, en fioles de 1,2 g :

La fiole grand format pour pharmacies de Tobramycine pour injection contient du sulfate de tobramycine lyophilisé équivalent à 1,2 g de tobramycine sans agents de conservation.

RECONSTITUTION**Solutions pour la reconstitution**

Eau stérile pour injection

Tableau 2 : Tableau de reconstitution du grand format pour pharmacies

Format de la fiole	Volume à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration moyenne approximative
1,2 g de poudre (fiole grand format pour pharmacies)	30 mL	31,0 mL	40 mg / mL

Bien agiter pour dissoudre.

Le grand format pour pharmacies ne doit être utilisé que pour les perfusions intraveineuses (pour préparations multiples par ponction unique).

Solutions pour la perfusion intraveineuse

Soluté de dextrose à 5 % dans de l'eau

Soluté de chlorure de sodium injectable à 0,9 %

Dilution de la Tobramycine injectable, USP

Concentration	Tobramycine	Volume de diluant
0,2 mg / mL	20 mg / 2 mL (1 fiole)	100 mL
0,4 mg / mL	20 mg / 2 mL (1 fiole)	50 mL
0,8 mg / mL	80 mg / 2 mL (1 fiole)	100 mL
1,6 mg / mL	80 mg / 2 mL (1 fiole)	50 mL

STABILITÉ DE LA SOLUTION

La fiole grand format pour pharmacies est conçue pour la préparation de plusieurs solutions intraveineuses par une seule ponction. La solution reconstituée doit être diluée et utilisée dans les 8 heures. Jeter les solutions reconstituées qui ne sont pas utilisées dans les 8 heures.

La solution reconstituée de Tobramycine pour injection, USP diluée en utilisant l'une ou l'autre des solutions pour perfusion par voie intraveineuse énumérées plus haut, à raison d'une concentration comprise entre 1 mg/mL et 0,2 mg/mL, doit être administrée dans les 24 heures si elle est conservée à la température ambiante et dans les 36 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

La Tobramycine injectable, USP diluée avec les solutés pour perfusion par voie intraveineuse mentionnés précédemment, selon des concentrations variant entre 0,2 mg/mL et 1,6 mg/mL, devrait être utilisée en moins de 24 heures si on la conserve à la température ambiante.

Avant d'administrer une solution intraveineuse ou une préparation pharmaceutique parentérale quelconque, il faut vérifier par un examen visuel la limpidité ainsi que l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, si la solution et le contenant le permettent. Jeter toute portion inutilisée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

La Tobramycine pour injection, USP doit être conservée à des températures ambiantes contrôlées, inférieures à 30 °C. La Tobramycine pour injection, USP ne nécessite aucune réfrigération.

La Tobramycine injectable, USP doit être conservée à la température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Fioles à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale de la fiole.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

- Les fioles grand format pour pharmacies ne contiennent aucun agent de conservation. Des précautions s'imposent pour empêcher l'introduction involontaire possible de micro-organismes au cours de la manipulation à l'hôpital.
- Les fioles grand format pour pharmacies sont réservées aux hôpitaux ayant un programme reconnu en préparation de solutions intraveineuses.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La tobramycine est présentée dans les formes et formats suivants :

- C300502** **Tobramycine injectable, USP, 10 mg / mL :** Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalant à 10 mg de tobramycine. Les fioles à doses multiples de 2 mL, munies d'un bouchon de caoutchouc, sont présentées en boîtes de 25 fioles.
- C300602** **Tobramycine injectable, USP, 40 mg / mL :** Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalant à 40 mg de tobramycine. Les fioles à doses multiples de 2 mL, munies d'un bouchon de caoutchouc, sont présentées en boîtes de 25 fioles.
- C300604** **Tobramycine injectable, USP, 40 mg / mL :** Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalant à 40 mg de tobramycine. Les fioles à doses multiples de 4 mL, munies d'un bouchon de caoutchouc, sont présentées en boîtes de 25 fioles.
- C300630** **Tobramycine injectable, USP, 40 mg / mL :** Un mL de solution contient du sulfate de tobramycine équivalant à 40 mg de tobramycine. Les fioles à doses multiples de 30 mL, munies d'un bouchon de caoutchouc, sont présentées en boîtes de 10 fioles.
- C300351** **Tobramycine pour injection, USP, en fioles de 1,2 g :** Une fiole contient du sulfate de tobramycine lyophilisé équivalant à 1,2 g de tobramycine. Les fioles grand format pour pharmacies de 50 mL sont conditionnées en boîtes de 6.

LES FIOLES GRAND FORMAT POUR PHARMACIES DE TOBRAMYCINE POUR INJECTION, USP NE CONTIENNENT AUCUN AGENT DE CONSERVATION.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

MICROBIOLOGIE

Les essais *in vitro* démontrent que la tobramycine est bactéricide et qu'elle exerce son action par inhibition de la synthèse des protéines qui se trouvent dans les cellules bactériennes.

La tobramycine est active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- Espèce *Proteus* (indole positif et indole négatif), y compris *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* et *Proteus vulgaris*;
- *Escherichia coli*;
- Espèce *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*
- Espèce *Citrobacter*
- Espèce *Providencia*
- Les staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* (à coagulase positive ou à

coagulase négative).

Bien que la plupart des souches d'entérocoques affichent une résistance *in vitro*, certaines souches appartenant à ce groupe y sont sensibles. Des études *in vitro* indiquent qu'un aminoglycoside associé à un antibiotique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne a un effet synergique sur certaines souches d'entérocoques. L'association de pénicilline G et de tobramycine entraîne un effet bactéricide synergique *in vitro* contre certaines souches d'*Enterococcus faecalis* (auparavant connu sous le nom *Streptococcus faecalis*). Cependant, cette association n'a pas d'effet synergique contre d'autres organismes étroitement apparentés, tels qu'*Enterococcus faecium* (auparavant connu sous le nom *Streptococcus faecium*). La différenciation des espèces d'entérocoques ne suffit pas à elle seule pour prédire leur sensibilité aux antibiotiques. Des épreuves de sensibilité et des épreuves visant à déterminer l'effet synergique des antibiotiques doivent donc être effectuées.

**Tableau 3 : Sensibilité *in vitro* des micro-organismes à la tobramycine
(Pourcentage cumulatif de souches inhibées selon la méthode de dilution en gélose ou de culture en bouillon)**

I-----CMI mg/L-----I											
Micro-organisme	N ^{bre} de souches	0,06 - 0,06	0,13 - 0,12	0,26 - 0,25	0,51 - 0,5	0,79 - 0,78	1,6 - 1,56	3,2 - 3,12	6,3 - 6,25	12,6 - 12,5	25
<i>P. aeruginosa</i>	2 888	6	18	40	63	70	91	96	97	98	99
<i>P. aeruginosa</i> (résistant à la gentamicine)	153		12	18	27	30	35	46	59	71	80
<i>E. coli</i>	2 117		1	4	18	21	58	78	92	97	98
<i>Proteus mirabilis</i> (indole-négatif)	1 675			1	5	8	37	60	81	96	99
Esp. <i>Proteus</i> (indole-positif)	1 213		2	4	16	20	51	71	83	92	96
Esp. <i>Proteus</i> (non précisé)	76			1	12	12	42	97	100	100	100
Esp. <i>Klebsiella</i>	1 244	3	5	20	47	50	86	94	97	99	99
Exp. <i>Klebsiella-Enterobacter</i>	721		3	22	48	54	83	94	97	98	99
Esp. <i>Enterobacter</i>	1 126	1	4	15	36	39	81	91	97	99	99
Esp. <i>Serratia</i>	546				3	5	28	53	73	88	94
Esp. <i>Providencia</i>	113			2	4	4	12	28	51	68	81
Esp. <i>Citrobacter</i>	167		1	5	19	19	73	93	98	98	99
<i>S. aureus</i>	2 013	11	28	42	70	73	87	93	96	99	99
<i>Streptococcus faecalis</i> (groupe D)	448			1	2	2	3	4	14	38	61

L'inoculum n'a pas dépassé 10⁵ micro-organismes par mL de bouillon.

Épreuves de sensibilité dans une boîte de Pétri

Selon la méthode d'épreuve de sensibilité sur disque de Bauer-Kirby-Sherris-Turck (*Am. J. Clin. Pathol.* 45:493, 1966), un disque contenant 10 mcg de tobramycine devrait produire une zone d'inhibition d'au moins 15 mm en présence d'une souche bactérienne sensible à la tobramycine, une zone d'inhibition de 13 à 14 mm contre les souches ayant une sensibilité moyenne et une zone d'inhibition de 12 mm ou moins contre les pathogènes résistants. Des concentrations minimales inhibitrices ≤ 4 mg/L et ≥ 8 mg/L correspondent respectivement à la sensibilité et à la résistance des souches bactériennes.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie humaine

Les concentrations sériques maximales de tobramycine sont obtenues entre 30 et 130 minutes après l'administration intramusculaire.

Tableau 4 : Concentrations sériques après l'administration de doses intramusculaires uniques

CONCENTRATION SÉRIQUE (mg/L)					
DOSE	1/2 h	1 h	2 h	4 h	8 h
25 mg	1,14	0,8	0,56	0,26	0,01
50 mg	2,09	1,95	1,26	0,56	0,1
75 mg	2,71	2,68	1,86	0,9	0,2
100 mg	2,95	3,25	2,61	1,36	0,41
200 mg	9,63	8,99	7,7	4,33	0,94

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la tobramycine administrée toutes les huit heures ne s'accumule pas dans le sérum. On a signalé une demi-vie sérique d'environ deux heures chez des patients dont la fonction rénale était normale, tandis que chez des patients dont la fonction rénale était altérée, la demi-vie sérique du médicament variait de 5 à 47 heures.

Chez ces patients, la posologie doit être ajustée en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Après l'administration intraveineuse, les concentrations sériques sont semblables à celles qui suivent une injection intramusculaire et sont proportionnelles aux doses.

Tableau 5 : Dose intraveineuse perfusée en 30 à 45 minutes

CONCENTRATION SÉRIQUE (mg/L)						
DOSE	1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1 mg/kg	3,8	5,5	3,85	2,38	1,04	0,52
1,5 mg/kg	4,85	6,02	5,28	2,96	1,72	0,9

Les études pédiatriques indiquent que même si l'on a observé chez les nouveau-nés une demi-vie sérique deux ou trois fois plus longue que chez les adultes, aucune accumulation de tobramycine n'a été relevée après des doses multiples de 4 mg/kg/jour.

La tobramycine est éliminée presque exclusivement par filtration glomérulaire; le taux de clairance rénale est semblable à celui de la créatinine endogène. Des études d'ultrafiltration démontrent que pratiquement aucune liaison protéinique ne se produit dans le sérum. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, jusqu'à 84 % de la dose sont recouvrables dans l'urine dans les huit heures et jusqu'à 93 % dans les vingt-quatre heures.

On a observé des concentrations de pointe dans l'urine allant jusqu'à 100 mg/L après l'injection intramusculaire d'une dose unique de 1 mg/kg. Après plusieurs jours de traitement, la quantité de tobramycine éliminée dans l'urine se rapproche de la dose administrée quotidiennement.

La demi-vie et la clairance de la créatinine sont inversement proportionnelles et il faut ajuster la posologie quotidienne selon le degré de l'atteinte rénale. Chez les patients subissant une hémodialyse, de 25 à 70 % de la dose administrée peuvent ainsi être éliminés, le pourcentage étant fonction de la durée de l'hémodialyse. La dialyse péritonéale est cependant considérée comme moins efficace.

La tobramycine est retrouvée dans les tissus et les liquides de l'organisme après l'administration parentérale. Les concentrations dans la bile ont généralement été faibles, ce qui laisse croire à une excrétion biliaire minimale. On a observé des concentrations faibles et imprévisibles de tobramycine dans le liquide céphalo-rachidien à la suite de l'administration parentérale; ces dernières seraient inadéquates contre de nombreux micro-organismes à Gram négatif causant une méningite. On a également retrouvé de la tobramycine dans les expectorations et dans les liquides d'abcès, possiblement à des concentrations non thérapeutiques. La tobramycine traverse les membranes du placenta et ainsi, une étude a révélé une demi-vie sérique fœtale de 3,2 heures et une concentration sérique maximale de 1,2 mg/mL.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la tobramycine administrée par voie parentérale a été liée à des effets immédiats sur le SNC. L'administration d'une dose intraveineuse a souvent entraîné la mort

après quelques minutes et l'administration sous-cutanée a causé la mort après 20 minutes à 2 heures. Chez quelques rats et un cobaye, la mort tardive a été attribuée à une lésion rénale.

Les DL₅₀ par voie intraveineuse se situaient entre 53 et 107 mg/kg pour les souris et entre 131 et 134 mg/kg pour les rats, alors que les DL₅₀ par voie sous-cutanée se situaient entre 416 et 484 mg/kg pour les souris et entre 928 et 1 028 mg/kg pour les rats.

La tobramycine ne s'est pas avérée plus toxique chez les rats nouveau-nés que chez les rats de 5 à 6 semaines, mais elle était légèrement plus toxique chez les animaux de 3 mois.

Deux chiens ont reçu des doses sous-cutanées de 100 et de 200 mg/kg. Aucun effet n'a été observé après l'administration de la dose de 100 mg. L'administration de la dose de 200 mg a entraîné des haut-le-cœur et des tremblements. Ces effets ont disparu après 3 heures. Deux chiens ont bien toléré des doses intraveineuses uniques de 100 mg/kg, le seul signe de toxicité observé ayant été des vomissements.

Deux chats ont reçu des doses sous-cutanées de 200 mg/kg de tobramycine qui ont entraîné des effets prononcés sur le SNC qui ont persisté pendant plus de 5 heures. Chez ces deux animaux, ces effets ont disparu le lendemain. Une dose intraveineuse de 50 mg/kg administrée à trois chats a entraîné une ataxie de courte durée. Une dose de 100 mg/kg a causé des convulsions et la mort.

Toxicité subaiguë

Rats : Dans une étude portant sur 10 animaux/sexe/dose, des rats qui ont reçu 30 doses sous-cutanées quotidiennes de 30, 60 ou 120 mg/kg de tobramycine ont survécu, à l'exception de 1 rat sur 20 dans le groupe ayant reçu 120 mg/kg. On n'a observé aucun changement significatif dans leur apparence ou dans leur comportement. La posologie de 120 mg/kg a causé un léger retard de croissance chez les femelles.

Une légère toxicité rénale a été notée à toutes les doses, mise en évidence par une augmentation des taux de l'AST et du poids des reins et par l'observation histologique d'une régénération légère à moyenne de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Ces effets étaient reliés à la dose.

Dans une étude semblable, des rats ont bien toléré 14 doses intraveineuses quotidiennes de 20 à 80 mg/kg de tobramycine. Aucun effet indésirable n'a été observé à l'exception de ceux associés aux effets sur le SNC après l'injection rapide du produit. Six animaux sur 10 dans le groupe ayant reçu 80 mg/kg sont morts peu de temps après l'administration de tobramycine. Les profils hématologique et biochimique des animaux ayant survécu étaient normaux. Le poids relatif des reins chez les animaux traités à la tobramycine était significativement plus élevé que celui des animaux témoins. L'effet était relié à la dose.

Aucun changement tissulaire relié au médicament n'a été noté chez les rats dans le groupe ayant reçu 20 mg/kg. Une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal a été décelée chez 1 animal sur 20 ayant reçu 40 mg/kg et chez la plupart ayant reçu 80 mg/kg. Les auteurs ont conclu que le seul danger entraîné par l'administration de tobramycine par voie intraveineuse plutôt que par voie sous-cutanée est qu'une injection intraveineuse trop rapide peut causer des convulsions et la mort.

Chiens : Une étude dans laquelle quatre chiens ont été utilisés pour chacune des doses intramusculaires quotidiennes a été menée pendant 28 jours. Leur apparence, leur comportement et leurs profils biochimique et hématologique n'ont pas changé après l'administration de doses de 3,75 à 15 mg/kg. L'examen histologique des tissus a révélé une lésion rénale minime, mise en évidence par une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal, chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Dans une autre étude portant sur quatre chiens, une dose quotidienne de 30 mg/kg a été bien tolérée pendant deux semaines, sans effets indésirables apparents. Cependant, au-delà de cette période, les auteurs ont noté les effets suivants : anorexie, perte de poids, hypoactivité et dépression générale du SNC. Deux animaux ont été sacrifiés durant la quatrième semaine en raison de morbidité. Une néphrite tubulaire accompagnée d'une régénération de l'épithélium tubulaire a été observée chez tous les animaux dans le groupe ayant reçu 30 mg/kg.

Les chiens présentaient une tolérance réduite aux traitements par la tobramycine d'une plus longue durée. Dans une étude sur deux chiens/sexe/dose pendant 90 jours, une dose intramusculaire quotidienne de 3,75 ou de 7,5 mg/kg de tobramycine n'a entraîné aucun changement dans leur apparence, leur comportement ou leur poids corporel, mais deux chiens sur quatre ayant reçu la dose de 7,5 mg/kg présentaient une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal ou une légère néphrose en voie de réparation.

Une dose quotidienne de 15 mg/kg de tobramycine a été bien tolérée par deux chiens sur quatre. Les deux autres chiens de ce groupe présentaient une perte importante d'appétit, une perte de poids et une élévation marquée de l'azotémie et du taux de l'AST. L'un des chiens a perdu l'ouïe le 49^e jour de l'étude. Ce chien présentait également des signes d'accumulation de tobramycine. Une néphrose en voie de réparation légère à modérée et des réactions inflammatoires aux points d'injection représentaient les seuls signes histologiques de lésions provoquées par la tobramycine.

L'administration intraveineuse quotidienne de 7,5, 15 ou 30 mg/kg de tobramycine à deux chiens/sexe/dose pendant 14 jours n'a entraîné aucun changement dans leur apparence ou leur comportement, à l'exception d'un seul épisode de vomissements chez un chien du groupe ayant reçu 30 mg/kg. Les concentrations sériques de tobramycine une heure après l'injection intraveineuse étaient semblables à celles observées une heure après l'administration intramusculaire du produit. Les profils biochimique et hématologique n'ont pas été modifiés significativement. Une protéinurie légère à modérée a été décelée chez un ou deux chiens dans chaque groupe posologique, et une légère glycosurie a été observée chez un animal dans le groupe ayant reçu 15 mg/kg. On n'a noté aucun signe histologique de lésions tissulaires. Toutefois, il semble probable, d'après les résultats de l'administration intramusculaire de doses semblables, qu'un traitement intraveineux pendant une plus longue durée entraînerait des lésions rénales.

Chats : Dans une étude portant sur deux animaux/sexe/dose, on a administré à des chats des doses sous-cutanées quotidiennes de 25 ou de 50 mg/kg. La dose de 25 mg/kg a été bien tolérée par quatre chats pendant 65 doses sans provoquer de lésions vestibulaires apparentes. La cystite hémorragique et l'obstruction des voies urinaires dues à l'urolithiase chez un chat mâle étaient

considérées comme n'étant pas liées au médicament, mais la nécrose tubulaire coexistante du cortex rénal accompagnée d'une régénération de l'épithélium chez le même chat était probablement liée au médicament. Un autre chat présentait une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. La posologie de 50 mg/kg/jour a été mal tolérée chez les quatre chats. Un chat a été sacrifié après 25 doses, et un autre après 40 doses, en raison de leur piètre état physique. L'administration de la tobramycine a été interrompue chez les deux autres chats de ce groupe à partir du 40^e jour. Les quatre animaux présentaient de graves lésions vestibulaires. Les deux chats sacrifiés durant le traitement présentaient une nécrose tubulaire rénale modérée. L'absence de signes histologiques de lésions rénales chez les deux chats sacrifiés 34 jours après un traitement de 40 doses, de même que la régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal chez les animaux sacrifiés durant le traitement semblent indiquer que les lésions rénales modérées, apparaissant après l'administration de la tobramycine, peuvent être réversibles.

Dans une deuxième étude, six chats ont reçu de la tobramycine à raison de 35 mg/kg/jour, ayant entraîné une réduction marquée du temps de nystagmus postrotatoire chez les six chats du vingtième au quarante-septième jour.

Cobayes : Dans une étude portant sur des cobayes, l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg/kg de tobramycine n'a eu aucun effet sur leur croissance ni sur leur ouïe durant une période de quatre semaines. Une dose de 100 mg/kg a causé un retard de croissance de 25 %, comparativement aux animaux témoins. Aucun trouble de l'ouïe n'a été observé après deux semaines, mais une certaine perte auditive a été notée après quatre semaines.

Dans une autre étude, des doses quotidiennes de 150 à 200 mg/kg ont réduit la croissance de façon marquée et se sont avérées mortelles chez 40 % des animaux après six semaines. Les lésions cochléaires survenues chez 40 % des animaux survivants ont été confirmées par des méthodes électrophysiologiques et histopathologiques.

Tératologie et reproduction

L'administration sous-cutanée quotidienne de tobramycine, à raison de 50 et de 100 mg/kg à des rats (30 animaux/sexe/dose) durant toutes les phases du cycle de reproduction, n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité et la reproduction et n'a eu aucun effet sur la descendance.

Dans une autre étude, des rates gravides ont reçu des doses sous-cutanées de 50 et de 100 mg/kg de tobramycine du 14^e au 20^e jour de gestation. Une néphrose en voie de réparation a été décelée à l'autopsie chez 6 animaux sur 25 dans le groupe ayant reçu 50 mg/kg et chez 22 animaux sur 25 dans le groupe ayant reçu 100 mg/kg. Aucun effet indésirable sur les indices de reproduction ni sur la croissance de la descendance n'a été noté.

Des doses sous-cutanées quotidiennes de 20 ou de 40 mg/kg de tobramycine ont été administrées à des lapines gravides (15 animaux/dose) durant la période d'organogenèse et au début du développement du fœtus (6^e au 18^e jour de gestation).

Une anorexie marquée et une perte de poids sont survenues chez plusieurs animaux; trois animaux dans le groupe recevant 20 mg/kg et 13 dans le groupe recevant 40 mg/kg sont morts ou

ont avorté avant le 28^e jour de gestation. Des lésions rénales causées par le médicament ont été observées chez la plupart des animaux qui ont reçu cet antibiotique. Le développement du fœtus semblait normal chez toutes les mères, y compris celles qui sont mortes ou qui ont avorté. Aucune anomalie liée au médicament n'a été décelée chez la descendance. Les auteurs ont conclu que des doses sous-cutanées quotidiennes de 40 mg/kg n'étaient pas tératogènes chez le lapin, malgré les effets toxiques marqués notés chez les mères.

L'administration d'une dose quotidienne de 25 à 200 mg/kg de tobramycine à des souris durant la période d'organogenèse n'a provoqué aucun effet embryocide ou tératogène.

Des posologies quotidiennes de 100 mg/kg de tobramycine administrées à des cobayes femelles au début de la gestation (du début de la deuxième semaine à la fin de la cinquième semaine) s'est traduite par une perte d'acuité auditive et des dommages histologiques aux six mères. Les portées de ces animaux n'ont toutefois démontré aucun problème auditif ni dommage à l'oreille interne. Par contre, lorsque la tobramycine a été administrée à raison de 50 à 100 mg/kg par jour à des femelles pendant les 4 dernières semaines de gestation, un nouveau-né d'un groupe de 18 a présenté une perte au chapitre du réflexe de Preyer à 20 000 Hz et 4 nouveau-nés d'un groupe de 38 ont été atteints d'une perte unilatérale et incomplète de cellules ciliées externes de la spire basale de la cochlée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akiyoshi, M.: Evaluation of Ototoxicity of Tobramycin in Guinea Pigs, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 4(Suppl. A):69-72, 1978.
2. Beque, P., Lasfarques, G., Horodoceanu, T., and Laplaen, R.: La Tobramycine, Activité antibactérienne comparée avec la gentamicine, *Nouv. Presse Méd.*, 2:2655, 1973.
3. Bendush, C.L., and Weber, R.: Tobramycin Sulfate: A Summary of Worldwide Experience from Clinical Trials, *J. Infect. Dis.*, 134 pages 219-234, 1976.
4. Benner, E.J.: Comparison of the Renal Toxicity of Gentamicin and Tobramycin in Humans During Clinical Therapy of Infections. *Current Chemotherapy, Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, Zurich, Volume II*, p. 949-950, 1977.
5. Bernard, B., Garcia, S.J., Ballard, C.A., Thrupp, L.D., Mathies, A.W., and Wehrle, P.F.: Maternal-Fetal Pharmacology, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 11:688-694, 1977.
6. Black, H.R., and Griffith, R.S.: Comparative Pharmacology of Tobramycin and Gentamicin in Adult Volunteers, paper presented at the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, Greece, September 8-14, 1973.
7. Braude, A.C., Hornstein, A., Klein, M., Vas, S., and Rebeck, A.S.: Pulmonary Disposition of Tobramycin, *American Reviews of Respiratory Disease*, 127:563-565, 1983.
8. Briedis, D.J. and Robson, H.G.: Comparative Activity of Netilmicin, Gentamicin, Amikacin, and Tobramycin Against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 10(4):592-597, 1976.
9. Burch, K., Nichols, R.D., Quinn, E.L., Cox, F., Fisher, E.J., Madhavan, T., and Pohlod, D.: A Clinical Trial of Tobramycin with Pharmacology and Microbiological Studies, *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 21:1, 1973.
10. Burkle, W.S.: Drug Evaluation Data: Tobramycin and Gentamicin: A Comparison, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 10:43, 1976.
11. Chadwick, P., Salmon, S., and Taylor, B.: Activity of Netilmicin Compared with Those of Gentamicin and Tobramycin Against Enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 12(3):301-307, 1977.
12. Chisholm, G.D., Waterworth, P.M., Calnan, J.S., and Garrod, L.P.: Concentration of Antibacterial Agents in Interstitial Tissue Fluid, *Br. Med. J.*, 1:569, 1973.

13. Damasco, D., and Moreno-Lopez, M.: Study on *In Vitro* Activity of the Antibiotics Tobramycin and Gentamicin against *Pseudomonas Aeruginosa* Clinical Strains, *J. Antibiot.*, 26:233, 1973.
14. Eickhoff, T.C., and Ehret, J.M.: *In Vitro* Activity of Netilmicin Compared with Gentamicin, Tobramycin, Amikacin and Kanamycin, *Antimicrob. Agents hemother.*, 11:791, 1977.
15. Fee, W. E., Jr., Vierra, V., and Lathrop, G. R.: Clinical Evaluation of Aminoglycoside Toxicity: Tobramycin Versus Gentamicin, A Preliminary Report, *J. Antimicrob. Chemother.*, 4(Suppl. A): 31-36, 1978.
16. Fridodt-Moller, N., Maigaard, S., and Madsen, P.O.: Comparative Nephrotoxicity among Aminoglycosides and Beta-Lactam Antibiotics, *Infection*, 8:283-289, 1980.
17. Fu, K. R., and Neu, H. C.: A Comparative Study of the Activity of Cefamandole and Other Cephalosporins and Analysis of the β -Lactamase Stability and Synergy of Cefamandole with Aminoglycosides, *Journal of Infectious Diseases*, 137:S38(May), 1978.25.
18. Gilbert, B. C., Plamp, C., Starr, P., Bennett, W. M., Houghton, B. C., and Porter, G.: Comparative Nephrotoxicity of Gentamicin and Tobramycin in Rats, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:34-40, 1978.
19. Gordon, R.C., Regamey, C., and Kirby, W.M.M.: Serum Protein Binding of the Aminoglycoside Antibiotics, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2:214, 1972.
20. Hasegawa, Y., Yoshida, T., Kozen, T., Yamagata, H., Sakaguchi, I., Ikamoto, A., Ohara, T., and Kozen, T.: Teratological Studies on Tobramycin in Mice and Rats, *Chemotherapy*, 23:1544, 1975.
21. Hawley, H.B., Lewis, R.M., Swartz, D.R., and Gump, D.W.: Tobramycin Therapy of Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis, *Current Therapeutic Research*, 16:414, 1974.
22. Herrell, W.E.: (Editorial) Tobramycin-Active against *Pseudomonas* and Other Gram-Negative Microbes, *Clin. Med.*, 80:12, 1973.
23. Jackson, G.G.: Present Status of Aminoglycoside Antibiotics and Their Safe, Effective Use, *Clin. Ther.*, 1:200-215, 1977.
24. Jaffe, G., Ravreby, W., Beyers, B.R., and Hirschman, S.Z.: Aminoglycoside Tobramycin for Therapy of Infections Due to Gram-Negative Bacteria, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5:75, 1974.

25. Kahlmeter, B., Hallber, T., and Kamme, C.: Gentamicin and Tobramycin in Patients with Various Infections—Concentrations in Serum and Urinary Excretion, *J. Antimicrob. Chemother.*, 4(Supplement): 37-45, 1978.
26. Kaiser, A.B., and McGee, Z.A.: Aminoglycoside Therapy of Gram-Negative Bacillary Meningitis, *New Eng. J. of Med.*, 293:1215, 1975.
27. Kaplan, J.M., McCracken, G.H. Jr., Thomas, M.L., Horton, L.J., Davis, N.: Clinical Pharmacology of Tobramycin in Newborns, *Amer. J. of Dis. of Children*, 125:656, 1973.
28. Landes, R.R.: Single Daily Doses of Tobramycin in Therapy of Urinary Tract Infections, *Journal of Infectious Diseases*, 134:S 142, 1976.
29. Marget, W.: Investigations on the Use of Tobramycin in the Newborn and in Infants, *Infection*, 3:116, 1975.
30. Marks, M.I., Hammerberg, S., Greenstone, G., and Silver, B.: Activity of Newer Aminoglycosides and Carbenicillin, Alone and in Combination, Against Gentamicin-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10:399, 1976.
31. Moellering, R.C., and Kunz, L.J.: Determination of Susceptibility of 24,108 Gram-Negative Bacteria to Tobramycin and Other Antibiotics Utilizing a Computerized System with Electronic Zone Analyzer, paper presented at the Eighth International Congress of Chemotherapy, Athens, Greece, September 8-14, 1973.
32. Moellering, R.C., Wennersten, C., and Kunz, L.J.: Emergence of Gentamicin-Resistant Bacteria: Experience with Tobramycin Therapy of Infections Due to Gentamicin-Resistant Organisms, *Journal of Infectious Diseases*, 134:S40, 1976.
33. Mondorf, A. W., Zegelman, M., Klose, J., Hendus, J., and Breier, J.: Comparative Studies on the Action of Aminoglycosides and Cephalosporins on the Proximal Tubule of the Human Kidney, *J. Antimicrob. Chemother.*, 4(Suppl. A):53-57, 1978.
34. Neu, H.C.: Tobramycin: An Overview, *Journal of Infectious Diseases*, 134:53, 1976.
35. Schentag, J. J., Plaut, M. E., and Cerra, F. B.: Comparative Nephrotoxicity of Gentamicin and Tobramycin: Pharmacokinetic and Clinical Studies in 201 Patients, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5:859, 1981.
36. Smith, C. R., Lipsky, J., Laskin, O., Hellmann, D., Mellits, D., Longstreth, J., and Lietman, P.: Double-Blind Comparison of the Nephrotoxicity and Auditory Toxicity of Gentamicin and Tobramycin, *New Engl. J. Med.*, 302: 1106-1109, (May) 1980.
37. Stark, W.M., Hoehn, M.M., and Knox, N.G.: Nebramycin. A New Broad Spectrum Antibiotic Complex. I. Detection and Biosynthesis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, p. 314, 1967.

38. Tanaka, S., Harima, M., Yamada, F., and Sugawa, T.: Placental Transfer of Tobramycin, *Chemotherapy*, 23:1375, 1975.
39. Turgeon, Pierre L., et Croteau, Louis: Effets *In Vitro* de l'Association de la Carbénicilline avec la Gentamicine ou la Tobramycine à l'égard du *Pseudomonas aeruginosa*, *L'Union médicale du Canada*, 106:682, 1977.
40. Valdivieso, M., Horikoshi, N., Rodriguez, V., and Bodey, G. P.: Therapeutic Trials with Tobramycin, *Am. J. Med. Sci.*, Volume 268, 3:149-156, 1977.
41. Waitz, J.A.: Interrelationships between Disk and Tube Dilution Sensitivity Tests for the Aminoglycoside Antibiotics Gentamicin, Kanamycin, Sisomicin, and Tobramycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 4:445, 1973.
42. Walker, B.D., and Gentry, L.O.: A Randomized Comparative Study of Tobramycin and Gentamicin in Treatment of Acute Urinary Tract Infections, *Journal of Infectious Diseases*, 134:S 146, 1976.
43. Weinstein, A.J., Karchmer, A.W., and Moellering, R.C., Jr.: Tobramycin Concentrations During Peritoneal Dialysis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 4:432, 1973.
44. Welles, J. S., Emmerson, J. L., Gibson, W. R., Nickander, R., Owen, N. V., and Anderson, R. C.: Preclinical Toxicology Studies with Tobramycin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 25 : 398-409, 1973.
45. Whelton, A., Carter, G. G., Craig, T. J., Bryant, H. H., Herbst, D. V., and Walker, W. G.: Comparison of the Intrarenal Disposition of Tobramycin and Gentamicin: Therapeutic and Toxicologic Answers, *J. Antimicro., Chemother.*, 4:13-22, 1978.
46. Sandoz Canada Inc., TOBRAMYCINE INJECTION, USP, Monographie de produit, N° de contrôle 201425, 17 juillet 2017.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr Tobramycine injectable, USP Pr Tobramycine pour injection, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP.

Pourquoi la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP sont-elles utilisées?

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP sont utilisées pour combattre les infections suivantes causées par les bactéries :

- infections de la poitrine et des poumons;
- infections du sang;
- infections des reins et de la vessie;
- infections du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs;
- infections de la peau et des muscles.

Les médicaments antibactériens comme la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Bien que l'on puisse se sentir mieux tôt au début du traitement, la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP doivent être prises exactement comme elles vous ont été prescrites. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP pourrait entraîner la prolifération des bactéries qui ne seront pas détruites par la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP (résistance). Cela signifie que la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP pourront, dans le futur, s'avérer inefficaces pour vous.

Comment la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP agissent-elles?

La tobramycine est un antibiotique qui agit en détruisant ou en ralentissant la croissance de certains types de bactéries.

Quels sont les ingrédients de la Tobramycine injectable, USP et de la Tobramycine pour injection, USP?

Tobramycine injectable, USP :

Ingrédient médicamenteux : Tobramycine

Ingrédients non médicamenteux : édétate disodique, phénol, métabisulfite de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. Peut aussi contenir de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide sulfurique pour ajuster le pH.

Tobramycine pour injection, USP :

Ingrédient médicamenteux : Tobramycine sous forme de sulfate de tobramycine

Ingrédients non médicamenteux : Aucuns

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP sont offertes sous les formes posologiques qui suivent :

Tobramycine injectable, USP :

- Liquide pour injection – 10 mg / mL et 40 mg / mL

Tobramycine pour injection, USP :

- Poudre pour injection – 1,2 g / fiole

Ne prenez pas la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la tobramycine ou l'un des ingrédients que renferment la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP (voir Quels sont les ingrédients de la Tobramycine injectable, USP et de la Tobramycine pour injection, USP?);
- vous êtes allergique à d'autres aminosides.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre la Tobramycine injectable, USP ou la Tobramycine pour injection, USP, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des allergies aux médicaments.
- avez des troubles d'audition ou d'équilibre.
- avez des troubles rénaux.
- souffrez de myasthénie (un trouble musculaire).
- avez la maladie de Parkinson.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- allaitez ou envisager d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

La Tobramycine injectable, USP, la Tobramycine pour injection, USP et d'autres aminosides semblables peuvent causer des problèmes d'ouïe et d'équilibre ainsi que des troubles rénaux. Votre médecin vous gardera sous surveillance étroite afin de détecter tout signe avant-coureur de ces événements après vous avoir administré la Tobramycine injectable, USP ou la Tobramycine pour injection, USP.

Votre médecin peut contrôler le taux de Tobramycine injectable, USP et de Tobramycine pour injection, USP dans votre sang au moyen d'analyses sanguines, particulièrement si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments qui peuvent interagir avec la tobramycine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez ou avez pris récemment, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP :

- les aminosides (comme l'amikacine, la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, la gentamicine et la paromomycine);
- l'amphotéricine B;
- la céphaloridine;
- le cisplatine;
- la colistine;
- le décaméthonium;
- des diurétiques (surtout des diurétiques puissants);
- la polymyxine B;
- la succinylcholine;
- la tubocurarine;
- la vancomycine;
- la viomycine.

Comment prendre la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP :

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP sont destinées à l'injection intramusculaire ou à la perfusion intraveineuse après dilution seulement. La durée habituelle de la perfusion intraveineuse est de 20 à 60 minutes.

La Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP sont généralement administrées en injection dans un hôpital ou une clinique.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose de tobramycine appropriée en fonction de votre âge, de votre poids, du type d'infection dont vous souffrez, et de tout antécédent d'affection.

Vous pouvez recevoir la Tobramycine injectable, USP ou la Tobramycine pour injection, USP plusieurs fois par jour, pendant une période de 7 à 10 jours. Votre médecin pourrait décider de vous les prescrire pour une plus longue durée dépendamment du type et de la gravité de votre infection bactérienne.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Tobramycine injectable, USP ou de Tobramycine pour injection, USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose du médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP?

En prenant la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Cessez la prise de la Tobramycine injectable, USP et de la Tobramycine pour injection, USP et communiquez avec votre professionnel de la santé si :

- a) vous avez une réaction allergique accompagnée de symptômes tels que :
 - éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons ou irritations de la peau;
 - réaction au niveau du point d'injection.

- b) vous avez une diarrhée (liquide ou contenant du sang) violente ou persistante, associée ou non à :
 - de la fièvre;
 - des douleurs abdominales.

Vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation du gros intestin). Communiquez immédiatement avec votre médecin.

D'autres effets secondaires incluent :

- diarrhée
- fièvre
- maux de tête
- nausées
- fatigue
- vomissements

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
RARE			
Troubles rénaux (diminution de la miction)		✓	✓
Troubles d'audition et d'équilibre (perte d'audition, bourdonnements dans les oreilles, étourdissements, perte d'équilibre)		✓	✓
Anémie (les symptômes comprennent la faiblesse, l'épuisement, la pâleur)		✓	✓
Troubles respiratoires inhabituels (difficulté à respirer)		✓	✓
Symptômes d'une colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation du gros intestin)			✓
<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée liquide ou contenant du sang • douleurs abdominales • sang/mucus dans les selles 			

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- 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 la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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.

Entreposage

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de la Tobramycine injectable, USP et la Tobramycine pour injection, USP, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé.
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou en téléphonant le 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :
Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 23 octobre 2018