

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTobramycine pour injection USP

1,2 g de tobramycine (sous forme de sulfate de tobramycine)/fiole

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date de révision: Le 15 août 2018

Numéro de contrôle
de la présentation : 217432

Table des matières

PARTIE I: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
SURDOSAGE.....	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
MICROBIOLOGIE.....	15
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III: INFORMATION POUR LES CONSOMMATEURS.....	23
À PROPOS DE CE MÉDICAMENT	23
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	24
INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT.....	24
UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT.....	24
EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE.....	25
COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT	26
DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES	26
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS	26

PrTOBRAMYCINE POUR INJECTION USP

PARTIE I: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	1,2 g de tobramycine (sous forme de tobramycine sulfate) en poudre par fiole unitaire	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Tobramycine pour injection USP peut être indiquée pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles : septicémie, infections urinaires compliquées et récidivantes, infections des voies respiratoires inférieures, infections graves de la peau et des tissus mous, y compris les brûlures et la péritonite et les infections du système nerveux central causées par des organismes qui résistent aux antibiotiques généralement considérés comme efficaces contre de telles infections.

Tobramycine pour injection USP est généralement active contre la plupart des souches des organismes suivants in vitro et dans des infections cliniques :

Pseudomonas aeruginosa
espèce de *Proteus* (indole positif et indole négatif),
y compris *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*,
Providencia rettgeri, et *Proteus vulgaris*
Escherichia coli
Groupe *Kiebsiella-Ellterobacter-Serratia*
espèce de *Citrobacter*.
espèce de *Providencia*
Staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* (coagulase positive et coagulase négative)

L'utilisation de Tobramycine pour injection USP peut être considérée lors d'infections staphylococciques graves, lorsque la pénicilline ou d'autres médicaments potentiellement moins toxiques sont contre-indiqués et lorsque les épreuves servant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques, ainsi que le jugement clinique, indiquent que son utilisation est possible.

Des épreuves appropriées servant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques doivent être effectuées afin de déterminer la sensibilité de l'agent pathogène à Tobramycine pour injection USP. Le jugement clinique et les résultats bactériologiques prévus peuvent permettre le début de la thérapie avant l'obtention des résultats des épreuves servant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques.

Remarque : Si les épreuves servant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques montrent que l'agent pathogène est résistant à Tobramycine pour injection USP, on doit recourir à une autre thérapie appropriée.

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de Tobramycine pour injection USP et d'autres antibactériens, on doit utiliser Tobramycine pour injection USP 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.

CONTRE-INDICATIONS

Tobramycine pour injection USP est contre-indiquée chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à la tobramycine ou à tout autre aminoglycoside. L'allergénicité croisée à d'autres aminoglycosides a été établie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les patients traités par Tobramycine pour injection USP ou pour d'autres aminoglycosides doivent rester sous surveillance clinique étroite parce que ces médicaments ont le potentiel inhérent de causer l'ototoxicité et la néphrotoxicité.

Généralités:

Les concentrations sériques de pointe et de creux d'aminoglycosides doivent être surveillées périodiquement pendant la thérapie afin d'assurer des niveaux adéquats et d'éviter des niveaux potentiellement toxiques. Des concentrations sériques prolongées supérieures à 12 mg/L doivent être évitées. Une croissance du taux minimal (au-dessus de 2 mg/L) peut indiquer une accumulation dans les tissus. Une telle accumulation, des concentrations de pointe excessives, un âge avancé et la dose cumulative peuvent contribuer à l'ototoxicité et à la néphrotoxicité.

L'utilisation concomitante et/ou séquentielle d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, et particulièrement d'autres aminoglycosides (p.ex., amikacine, streptomycine, néomycine, kanamycine, gentamicine et paromomycine),

l'amphotéricine B, la céphaloridine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine, la cisplatine et la vancomycine exige une surveillance étroite. D'autres facteurs qui peuvent augmenter le risque pour le patient sont l'âge avancé et la déshydratation.

On ne doit pas utiliser Tobramycine pour injection USP simultanément avec des diurétiques puissants, car certains diurétiques peuvent eux-mêmes causer l'ototoxicité.

Des blocages neuromusculaires et la paralysie respiratoire ont été signalés chez les chats recevant des doses très élevées de tobramycine (40 mg/kg). On doit tenir compte de la possibilité que ces phénomènes se produisent chez les humains, lorsque Tobramycine pour injection USP est administrée à des patients qui reçoivent également une anesthésie générale et/ou des agents de blocage neuromusculaire telles que la succinylcholine et la tubocurarine, ou chez les patients atteints de myasthénie ou de la maladie de Parkinson.

Tobramycine pour injection USP doit être utilisée avec prudence chez les bébés prématurés et les nouveau-nés en raison de leur immaturité rénale et de la prolongation de la demi-vie sérique du médicament qui en découle. Si une prolifération d'organismes non sensibles survient, un traitement approprié doit être instauré et, s'il le faut, le traitement doit être interrompu.

Bien que non indiqué pour une utilisation intraoculaire et/ou sous-conjonctivale, des cas de nécrose maculaire ont été signalés après ce type d'injection d'aminoglycosides, y compris la tobramycine.

Reins:

Il est possible que la toxicité vestibulaire et la toxicité auditives se manifestent toutes les deux. La détérioration du fonctionnement du huitième nerf est plus probable chez les patients qui présentent des dommages rénaux préexistants, particulièrement lorsque le médicament est administré pendant des périodes plus longues ou à des doses plus élevées que la posologie et recommandée.

Les patients atteints de troubles rénaux avérés ou soupçonnés doivent rester sous surveillance clinique étroite et la fonction rénale tout comme celle du huitième nerf doivent être surveillées pendant le traitement. Une telle surveillance est également recommandée pendant le traitement de patients dont la fonction rénale est normale au tout début, mais chez qui l'oligurie ou des signes de rétention azotée (augmentation de l'azote uréique du sang, de l'ANP ou de la créatinine) se développent pendant le traitement. Les signes de détérioration de la fonction rénale, vestibulaire et/ou auditive nécessitent le respect minutieux des ajustements apportés à la posologie. (Voir tableau 1) Il se peut qu'il soit indiqué de cesser le médicament.

Femmes enceintes:

L'innocuité relative à l'utilisation du médicament pendant la grossesse n'a pas été déterminée. Des recherches effectuées chez les animaux et chez les humains ont démontré un transfert mère-fœtus de la tobramycine. Aucun rapport à ce jour n'a révélé d'effets tératogènes chez les humains. Cependant, une étude effectuée sur les cobayes utilisant des doses élevées (entre 50 et 100 mg/kg) au cours des quatre dernières semaines de la grossesse a révélé une faible incidence d'ototoxicité chez les nouveau-nés.

Sensibilité et résistance:

Évolution de bactéries résistantes aux antibiotiques

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables:

Néphrotoxicité:

Des changements au niveau de la fonction rénale, comme en témoignent des taux croissants de l'azote uréique du sang, d'ANP et de créatinine sérique, ont été signalés, particulièrement chez des patients ayant des antécédents de troubles rénaux qui ont été traités pendant des périodes plus longues ou à des doses plus élevées que ce qui est recommandé.

Neurotoxicité:

Des effets indésirables sur la branche vestibulaire et la branche auditive du huitième nerf ont été signalés, particulièrement chez des patients recevant des doses élevées et/ou un traitement prolongé. Les symptômes suivants sont possibles : étourdissements, vertige, acouphène, bourdonnement d'oreilles et perte des fréquences élevées de l'ouïe.

D'autres effets indésirables qui ont été signalés, et qui peuvent être associés au traitement par la tobramycine, comprennent un taux croissant de transaminases sériques (SGOT, SGPT), un taux croissant de phosphatase alcaline et un taux croissant de bilirubine; l'anémie, la granulocytopenie et la thrombocytopenie; la fièvre, les éruptions cutanées, la dermatite exfoliative, le prurit, l'urticaire, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les céphalées et la léthargie. Des réactions locales sur le site d'injection ont été signalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre médicaments:

On ne doit pas utiliser Tobramycine pour injection USP simultanément avec des diurétiques puissants, car certains diurétiques peuvent eux-mêmes causer l'ototoxicité.

L'utilisation concomitante et/ou séquentielle de médicaments neurotoxiques ou néphrotoxiques exige une surveillance étroite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Tobramycine pour injection USP est destinée à la perfusion intraveineuse.

Dose recommandée et ajustement apporté à la posologie:

Adultes: La posologie recommandée pour les patients ayant une fonction rénale normale est de 1 mg/kg toutes les huit heures, pour un total de 3 mg/kg/jour. Des infections légères à modérées des voies urinaires inférieures ont réagi à des doses de 2 à 3 mg/kg/jour administrées une fois par jour. Lorsque le tissu rénal est atteint ou lors d'infections graves, particulièrement lorsqu'on observe des signes de prolifération dans l'organisme, deux ou trois doses égales sont recommandées.

La posologie habituelle pour les patients dont le poids est supérieur à 60 kg s'élève à 80 mg (2 mL) toutes les huit heures. Pour les patients dont le poids est égal ou inférieur à 60 kg, la posologie habituelle est de 60 mg (1,5 mL) toutes les huit heures. Chez les patients atteints d'infections parfois mortelles, des doses pouvant s'élever à 5 mg/kg/jour peuvent être administrés en trois ou quatre doses égales. Cette dose doit être réduite à 3 mg/kg/jour dès que les indications cliniques le permettent. Afin de prévenir une toxicité accrue en raison de niveaux excessifs dans le sang, la dose ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour à moins que les niveaux sériques ne soient surveillés.

Enfants: 6 à 7,5 mg/kg/jour en 3 ou 4 doses égales.

Nouveau-nés (âgés d'une semaine ou moins): Une dose pouvant s'élever à 4 mg/kg/jour peut être administrée en deux doses égales toutes les douze heures (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La durée habituelle du traitement est de sept à dix jours. Une série de traitement plus longue peut être nécessaire en cas d'infections difficiles et compliquées. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, la fonction auditive et la fonction vestibulaire dans ces cas parce que la neurotoxicité est plus susceptible de se produire lorsque le traitement se prolonge au-delà de dix jours.

Patients ayant une fonction rénale altérée: Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées pendant le traitement.

Après une dose de mise en charge de 1 mg/kg, il importe d'ajuster la posologie de ces patients, en administrant soit des doses plus faibles à intervalles de huit heures, soit des doses normales à intervalles plus longs (voir Tableau 1). Les deux schémas posologiques doivent être basés sur l'azote uréique du sang, la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine du patient, car ces valeurs sont corrélées à la demi-vie de la tobramycine.

Doses ajustées à intervalles de huit heures (schéma posologique I): On trouve dans le tableau 1 un intervalle de doses réduit comme il se doit à l'intention des patients pour qui l'azote uréique du sang, la clairance de la créatinine ou la créatinine sérique sont connus. Le choix de la dose à l'intérieur de la plage indiquée doit être basée sur la gravité de l'infection, la sensibilité du pathogène, et des considérations au sujet du patient individuel, particulièrement de sa fonction rénale.

Intervalles ajustés entre des doses fixes (schéma posologique II): Les intervalles

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

Tableau 1: Deux schémas posologiques d'entretien basés sur la fonction rénale et le poids corporel à la suite d'une dose de mise en charge de 1 mg/kg*

FONCTION RÉNALE ⁺		SCHÉMA I		OU	SCHÉMA II
		DOSES AJUSTÉES À INTERVALLES DE HUIT HEURES			INTERVALLES AJUSTÉS ENTRE DES DOSES FIXES
CRÉATININE SÉRIQUE μmol/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	Toutes les 8 h	
125-170	1,15-0,67	30-60 mg	50-80 mg	Toutes les 12 h	
175-290	0,65-0,33	20-25 mg	30-45 mg	Toutes les 18 h	
300-470	0,32-0,17	10-18 mg	15-24 mg	Toutes les 24 h	
475-660	0,15-0,08	5-9 mg	7-12 mg	Toutes les 36 h	
≥ 670	≤ 0,07	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg	Toutes les 48 h ⁺⁺	

* Dans le cas d'infections potentiellement mortelles, on peut recourir à des doses de 50 % plus élevés que celles qui sont recommandées. La dose doit être réduite le plus tôt possible dès qu'une amélioration est notée.

+ Si elles sont utilisées pour estimer le niveau de détérioration, les concentrations de créatinine sérique doivent refléter une azotémie rénale stable.

++ Quand aucune dialyse n'est effectuée.

Ces deux schémas posologiques représentent des guides qui peuvent être utilisés lorsqu'il est impossible de mesurer directement le taux sérique de la tobramycine. Les horaires appropriés pour la posologie, dérivés de l'un ou de l'autre des schémas posologiques, doivent être utilisés en conjonction avec des observations étroites du patient, en clinique et en laboratoire et ils doivent être modifiés selon le cas.

Posologie dans les cas d'obésité modérée à manifeste: La dose appropriée peut être calculée en utilisant la masse maigre du patient plus 40 % de la surcharge pondérale. Le résultat constitue le poids de base pour le calcul des mg/kg.

Administration

Administration par voie intraveineuse:

Remarque : Tobramycine pour injection USP ne doit pas être mélangée physiquement au préalable à d'autres médicaments. Elle doit être administrée séparément, conformément à la dose et à la voie recommandées.

La concentration de Tobramycine pour injection USP en solution ne doit pas normalement dépasser 1 mg/mL, que ce soit chez les adultes ou chez les enfants. La solution doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 20 à 60 minutes. Lorsqu'il est nécessaire de limiter le volume de solution administrée par perfusion intraveineuse, une solution plus

concentrée peut être utilisée; toutefois, il est important que le délai de la perfusion soit supérieur à cinq minutes afin d'empêcher que des concentrations sériques excessivement élevées soient atteintes. Un contrôle du volume est recommandé lors d'une telle administration.

Reconstitution:

Solution pour reconstitution.

L'eau stérile pour injection est utilisée pour la reconstitution.

Tableau 2: Tableau de reconstitution pour les fioles grand format pour pharmacies

Format de la fiole (fiole grand format pour pharmacies)	Volume à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration moyenne approximative
1,2 g de poudre (sous forme de sulfate de tobramycine)	30 mL	31.0 mL	38,70 mg/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution totale.tobramycine peut

Les fioles grand format pour pharmacies sont destinées uniquement à la perfusion intraveineuse moyennant le diluant mentionné ci-dessous après dilution à 0,2 mg/mL - 1,0 mg/mL de tobramycine (par prélèvement unique pour utilisation multiple).

Solution pour perfusion intraveineuse:

Injection de chlorure de sodium à 0,9%
Solution de Ringer
Solution lactate de Ringer

SURDOSAGE

Signes et symptômes:

La gravité des signes et symptômes après une surdose de tobramycine dépend de la dose administrée, de la fonction rénale du patient, de son hydratation, de son âge et de l'administration concomitante ou non d'autres médicaments ayant des toxicités semblables. La toxicité peut survenir chez les patients qui sont traités pendant plus de 10 jours ou qui reçoivent plus de 5 mg/kg/jour, chez les enfants qui reçoivent plus de 7,5 mg/kg/jour, ou chez les patients ayant une fonction rénale réduite et dont la dose n'a pas été ajustée convenablement.

La néphrotoxicité suite à l'administration parentérale d'un aminoglycoside est liée de près à l'aire sous la courbe du graphique de la concentration sérique par rapport au temps. La néphrotoxicité est plus susceptible de se produire si les concentrations sanguines de creux ne tombent pas sous les 2 mg/L, et elle est également proportionnelle à la concentration moyenne dans le sang. Les patients âgés, dont la fonction rénale est anormale, qui reçoivent d'autres médicaments néphrotoxiques ou qui sont à une diminution du volume des liquides, sont plus vulnérables au développement d'une nécrose tubulaire aiguë. La toxicité auditive et la toxicité vestibulaire ont

été associées à des surdoses d'aminoglucosides. Ces toxicités se produisent chez les patients qui sont traités pendant plus de 10 jours, chez les patients dont la fonction rénale est anormale, chez les patients déshydratés, ou chez les patients qui reçoivent des médicaments ayant des toxicités auditives additives. Ces patients peuvent ne pas présenter de signes ou de symptômes, ou ils peuvent être atteints d'étourdissements, d'acouphène, de vertige, et d'une perte de l'acuité des tons aigus lorsque l'ototoxicité progresse. Il est possible que les signes et symptômes d'ototoxicité ne se manifestent que longtemps après l'arrêt du médicament.

Des blocages neuromusculaires ou une paralysie respiratoire peuvent survenir après l'administration d'aminoglucosides. Les blocages neuromusculaires, une paralysie respiratoire prolongée et une insuffisance respiratoire peuvent survenir plus fréquemment chez les patients atteints de myasthénie ou de la maladie de Parkinson. Une paralysie respiratoire prolongée peut également survenir chez les patients qui reçoivent du décaméthonium, de la tubocurarine ou de la succinylcholine. En cas de blocage neuromusculaire, celui-ci peut être inversé par l'administration de sels de calcium, mais une aide mécanique peut être nécessaire.

Si la tobramycine était ingérée, la toxicité serait moins probable car les aminoglucosides sont mal absorbés par un tractus gastro-intestinal intact.

Traitement:

La gestion initiale d'une surdose de tobramycine consiste à évaluer la respiration et, s'il y a lieu, de créer une voie respiratoire et d'assurer l'oxygénation et la ventilation. Des mesures de réanimation doivent être prises immédiatement en cas de paralysie respiratoire.

Les patients qui ont reçu une surdose de tobramycine et dont la fonction rénale est normale doivent recevoir une hydratation suffisante pour maintenir une production d'urine de 3 à 5 mL/kg/h. L'équilibre hydrique des humeurs, la clairance de la créatinine et la concentration plasmique de la tobramycine doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce que la concentration plasmique de la tobramycine tombe sous la barre des 2 mg/L.

Les patients chez qui la demi-vie de l'élimination est supérieure à 2 heures ou dont la fonction rénale est anormale peuvent nécessiter un traitement plus agressif. Chez ces patients, l'hémodialyse pourrait s'avérer bénéfique.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action:

À l'instar des autres aminoglucosides, l'activité bactéricide de la tobramycine s'effectue par une inhibition spécifique de la synthèse normale de protéines dans les bactéries sensibles, mais présentement ce mode d'action est très peu connu. On croit que l'inhibition de la synthèse est causée par une action sur les ribosomes qui, à son tour, provoque une erreur de lecture bactérienne de l'ARN messager.

Pharmacologie humaine:

Les concentrations sériques de pointe de la tobramycine surviennent entre 30 et 130 minutes après l'administration intramusculaire.

Tableau 4: Concentrations sériques après une dose intramusculaire unique

CONCENTRATION SÉRIQUE (mg/L)					
DOSE	½ hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	8 hr.
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	7,70	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. Une demi-vie sérique d'environ 2 heures a été observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, alors que chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie sérique du médicament se situait entre 5 et 47 heures. La dose pour ces patients doit donc 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 elles sont associées à la dose.

Tableau 5: Dose administrée par perfusion intraveineuse au cours d'une période de 30 à 45 minutes

CONCENTRATION SÉRIQUE (mg/L)						
DOSE	¼ hr.	½ hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
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 bien que la demi-vie sérique chez les nouveau-nés soit de 2 à 3 fois plus longue que chez les adultes, aucune accumulation de tobramycine ne se produit même après des doses multiples de 4 mg/kg/jour.

La tobramycine est éliminée presque exclusivement par filtration glomérulaire; la clairance rénale est semblable à celle de la créatinine endogène. Des études d'ultrafiltration démontrent qu'il ne se produit quasiment aucune liaison protéinique. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, jusqu'à 84 pour cent de la dose peut être récupérée dans l'urine dans les huit heures et jusqu'à 93 pour cent dans les vingt-quatre heures.

Des concentrations urinaires de pointe pouvant aller jusqu'à 100 mg/L ont été observées après l'injection intramusculaire d'une dose unique de 1 mg/kg. Après plusieurs jours de traitement, la quantité de tobramycine secrétée dans l'urine était approximativement égale à la dose

quotidienne administrée.

Une relation inverse existe entre la demi-vie et la clairance de la créatinine, et l'horaire de la posologie doit être ajustée en fonction du degré de détérioration rénale. Chez les patients qui reçoivent une hémodialyse, entre 25 et 70 pour cent de la dose administrée peut être retirée en fonction de la durée de l'hémodialyse. La dialyse péritonéale a été jugée moins efficace.

La tobramycine peut être détectée dans les tissus et les liquides organiques après l'administration parentérale. Les concentrations dans la bile ont généralement été faibles, ce qui permet de croire à une excrétion biliaire minimale. Des concentrations faibles et imprévisibles de tobramycine ont été détectées dans le liquide céphalorachidien après l'administration parentérale; celles-ci seraient inadéquates contre de nombreux organismes Gram négatif qui causent la méningite. La tobramycine a également été détectée dans le crachat et dans les liquides provenant des abcès, bien qu'il soit possible qu'il s'agisse de concentrations non thérapeutiques. La tobramycine traverse les membranes placentaires, produisant, lors d'une étude, une demi-vie sérique chez le fœtus s'élevant à 3,2 heures et une concentration sérique de pointe s'élevant à 1,2 mg/L.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit, sous sa forme non reconstituée, doit être entreposé à des températures ambiantes contrôlées de 15 à 30 °C. Il n'est pas nécessaire de réfrigérer Tobramycine pour injection USP. Garder le produit à l'abri de la lumière.

La fiole grand format pour pharmacies est destinée à une utilisation multiple pour perfusion intraveineuse au moyen d'un prélèvement unique. Après reconstitution, la solution doit être diluée et utilisée dans les 8 heures. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée au bout de 8 heures.

Tobramycine pour injection USP, diluée au moyen de l'une des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées dans la section **Reconstitution** et dont la concentration se situe entre 1 mg/mL à 0,2 mg/mL, doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à la température ambiante, et dans les 36 heures si elle est réfrigérée.

Directives particulières:

Les fioles grand format pour pharmacie ne contiennent aucun agent de conservation. Des précautions doivent être prises afin de minimiser la possibilité d'introduction accidentelle de microorganismes pendant la manipulation en milieu hospitalier.

À l'instar de tous les médicaments parentéraux, la solution reconstituée et les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de vérifier la clarté, les particules, les précipités, la décoloration et les fuites avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Toute solution présentant des signes de trouble, de particules, de précipité, de décoloration ou de fuites ne doit pas être utilisée. Jeter toute portion non utilisée.

La disponibilité des fioles grand format pour pharmacies est réservée uniquement aux hôpitaux possédant un programme reconnu de mélange intraveineux.

FORME POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique: 1,2 g de tobramycine (sous forme de sulfate) en poudre lyophilisée.

Composition: Tobramycine pour injection USP les fioles grand format pour pharmacies contiennent du sulfate de tobramycine sans agent de conservation. De l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutés pendant la fabrication pour ajuster le pH.

Conditionnement: Tobramycine pour injection USP (conditionnement des fioles grand format pour pharmacies) est conditionnée dans des fioles en verre de 50 mL contenant 1,2 g de poudre sèche de tobramycine (sous forme de sulfate).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

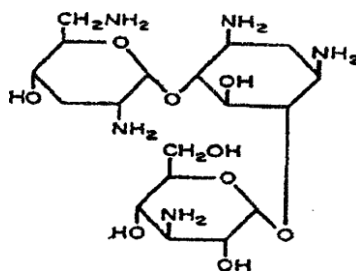
Substance médicamenteuse

Dénomination propre: Tobramycine USP

Nom chimique: 0-3-amino-3-déoxy-alpha-D glucopyranosyl-(1→4)-0-[2,6-diamino- 2,3,6-tridéoxy-alpha-D-ribo-hexopyranosyl-(1→6)]-2-déoxy-L-streptamine

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{18}H_{37}N_5O_9$
467,54

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Description: La tobramycine est une poudre hygroscopique blanche à blanc cassé. Il s'agit d'un aminoglycoside aminocyclitol basique, librement soluble dans l'eau.

pH: Le pH d'une solution 1:10 de tobramycine dans l'eau se situe entre 9 et 11.

Point de fusion: 174 à 185°C

MICROBIOLOGIE

Les tests *in vitro* démontrent que la tobramycine possède un pouvoir bactéricide et qu'elle agit en inhibant la synthèse des protéines dans les cellules bactériennes.

La tobramycine agit contre la plupart des souches des organismes suivants :

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

Bien que la plupart des souches d'entérocoques présentent une résistance *in vitro*, certaines des sources de ce groupe sont sensibles. Des études *in vitro* ont montré qu'un aminoglycoside associé à un antibiotique qui nuit à la synthèse des parois cellulaires exerce un effet coopératif sur certaines souches d'entérocoques. La combinaison de la pénicilline G et de la tobramycine entraîne un effet bactéricide coopératif *in vitro* contre certaines souches d'*Enterococcus faecalis* (anciennement *Streptococcus faecalis*). Cependant, cette combinaison n'est pas coopérative contre d'autres organismes apparentés de près, p. ex. *Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*). À elle seule, la différenciation des espèces d'entérocoques ne suffit pas à prédire leur sensibilité. En conséquence, des épreuves visant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques et la synergie entre antibiotiques s'imposent.

Tableau 3: Sensibilité *in vitro* des microorganismes à la tobramycine (pourcentage cumulatif des souches inhibées lors d'études au moyen d'un bouillon de culture et d'une dilution en gélose*)

Microorganisme	Nombre de souches	MIC mg/l									
		0,06	0,06-0,12	0,13-0,25	0,26-0,5	0,51-0,78	0,79-1,56	1,6-3,12	3,2-6,25	6,3-12,5	12,6-25
<i>Ps. Aeruginosa</i>	2888	6	18	40	63	70	91	96	97	98	99
<i>Ps. Aeruginosa</i> (résistant à la gentamicine)	153		12	18	27	30	35	46	59	71	80
<i>E. coli</i>	2117		1	4	18	21	58	78	92	97	98
<i>Proteus mirabilis</i> (indole négatif)	1675			1	5	8	37	60	81	96	99
<i>Proteus sp.</i> (indole positif)	1213		2	4	16	20	51	71	83	92	96
<i>Proteus sp.</i> (non spécifié)	76			1	12	12	42	97	100	100	100
<i>Klebsiella sp.</i>	1244	3	5	20	47	50	86	94	97	99	99

<i>Klebsiella-Enterobacter sp.</i>	721		3	22	48	54	83	94	97	98	99
<i>Enterobacter sp.</i>	1126	1	4	15	36	39	81	91	97	99	99
<i>Serratia sp.</i>	546				3	5	28	53	73	88	94
<i>Providencia sp.</i>	113			2	4	4	12	28	51	68	81
<i>Citrobacter sp.</i>	167		1	5	19	19	73	93	98	98	99
<i>Staph. Aureus</i>	2013	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'était pas supérieur à 10^5 organismes par mL dans le bouillon de culture.

Épreuves de sensibilité au moyen de disques:

Lorsque la méthode Bauer-Kirby-Sherris-Turck d'épreuves de sensibilité au moyen de disques est utilisée (Am. J. Clin. Pathol., 45:493,1966), un disque contenant 10 µg de tobramycine devrait produire une zone d'inhibition d'au moins 15 mm lorsqu'il est éprouvé contre une souche bactérienne sensible à la tobramycine, une zone d'inhibition se situant entre 13 et 14 mm contre des souches de sensibilité intermédiaire et une zone d'inhibition de 12 mm ou moins contre des organismes moins résistants. Les corrélats de concentration inhibitrice minimale s'élèvent à < 4 mg/L pour la sensibilité et à > 8 mg/L pour la résistance.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë:

La toxicité aiguë de tobramycine administrée de façon parentérale était associée à des effets immédiats sur le SNC. Le décès se produisait souvent dans les quelques minutes qui suivaient une dose intraveineuse et de 20 minutes à 2 heures après une administration sous-cutanée. Chez quelques rats et un cobaye, le décès retardé était attribuable à des lésions rénales.

Les valeurs LD50 intraveineuses se situaient entre 53 et 107 mg/kg chez les souris et entre 131 et 134 mg/kg chez les rats tandis que les valeurs LD50 sous-cutanées se situaient entre 416 et 484 mg/kg chez les souris et entre 928 et 1028 mg/kg chez les rats.

La tobramycine chez les rats nouveau-nés n'était pas plus toxique que chez les rats âgés de 5 à 6 semaines, mais elle était légèrement plus toxique chez les rats âgés de 3 mois.

Deux chiens ont été traités à des doses sous-cutanées de 100 et de 200 mg/kg. Aucun effet n'a été observé suite à la dose de 100 mg. La vomituration et des tremblements se sont manifestés après l'administration de la dose de 200 mg. Les animaux semblaient normaux au bout de 3 heures. Deux chiens ont toléré des doses intraveineuses uniques de 100 mg/kg; les vomissements étant le seul signe de toxicité observé.

Deux chats ont reçu des doses sous-cutanées de 200 mg/kg de tobramycine; celles-ci ont produit des effets manifestes sur le SNC qui ont duré plus de 5 heures. Les deux animaux semblaient

normaux le jour suivant. Une dose intraveineuse de 50 mg/kg, administrée à trois chats, a produit une ataxie de courte durée. Une dose de 100 mg/kg a causé des convulsions et le décès.

Toxicité subaiguë:

Rats:

Lors d'une étude effectuée à l'aide de 10 animaux/sexe/dose, des rats qui avaient reçu 30 doses sous-cutanées quotidiennes de 30, de 60 ou 120 mg/kg de tobramycine ont survécu, à l'exception d'un parmi les 20 faisant partie du groupe ayant reçu la dose de 120 mg/kg. Aucun changement notable de l'apparence ou du comportement n'a été observé. Le schéma posologique de 120 mg/kg a causé un léger retard de croissance chez les femelles.

Une légère toxicité rénale a été observée à toutes les doses en raison d'une augmentation du SGOT, d'un poids rénal accru et d'une constatation histologique consistant en une régénération légère à modérée de l'épithélium tubulaire cortical rénal. Ces effets étaient fonction de la dose.

Lors d'une étude semblable, des rats ont toléré 14 doses intraveineuses quotidiennes de 20 à 80 mg/kg de tobramycine sans effets indésirables autres que ceux qui sont associés aux effets sur le SNC après une injection rapide. Six des 10 animaux faisant partie du groupe ayant reçu 80 mg/kg sont décédés peu après l'administration de tobramycine. Les données ayant trait à l'hématologie et à la chimie du sang des animaux survivants n'étaient pas affectées. Les poids rénaux relatifs des animaux ayant reçu de la tobramycine étaient sensiblement plus élevés que le groupe de contrôle. L'effet était fonction de la dose.

Aucun changement associé au médicament n'a été observé dans les tissus des rats faisant partie du groupe ayant reçu 20 mg/kg. Une légère régénération de l'épithélium tubulaire cortical rénal a été détectée chez 1 des 20 animaux ayant reçu 40 mg/kg et chez la plupart des animaux ayant reçu 80 mg/kg. La conclusion tirée était que le seul danger de l'administration de tobramycine par voie intraveineuse plutôt que sous-cutanée était qu'une injection intraveineuse trop rapide pouvait causer des convulsions et le décès.

Chiens:

Une étude portant sur 4 chiens pour chaque dose intramusculaire quotidienne a été effectuée pendant 28 jours. Des doses de 3,75 à 15 mg/kg n'ont eu aucun effet sur l'apparence, le comportement, l'hématologie et la chimie du sang. Un examen histologique des tissus a révélé la présence de légères lésions rénales à la dose la plus élevée, telles que l'a montré une constatation histologique consistant en une régénération légère de l'épithélium tubulaire cortical.

Lors d'une autre étude sur 4 chiens, une dose quotidienne de 30 mg/kg a été tolérée pendant 2 semaines sans effets négatifs; cependant, par la suite, l'anorexie, la perte de poids, l'hypoactivité et une dépression légère du SNC ont été observées. Deux animaux ont été sacrifiés pendant la quatrième semaine en raison de la morbidité. Une nécrose tubulaire rénale, accompagnée d'une régénération de l'épithélium tubulaire, a été observée chez tous les animaux faisant partie du groupe ayant reçu 30 mg/kg.

Les chiens ont manifesté une tolérance réduite pour les schémas posologiques de tobramycine de plus longue durée. Lors d'une étude portant sur 2 chiens/sexe/dose pendant 90 jours, une dose intramusculaire quotidienne de 3,75 ou 7,5 mg/kg de tobramycine n'a occasionné aucun changement de l'apparence, du comportement ou du poids corporel, mais 2 chiens sur 4 recevant la dose de 7,5 mg/kg ont présenté une légère régénération de l'épithélium tubulaire cortical rénal au une légère néphrose restauratrice.

Une dose quotidienne de 15 mg/kg de tobramycine a été bien tolérée par 2 chiens sur 4. Les 2 autres chiens de ce groupe ont présenté une suppression manifeste de l'appétit, une perte de poids et une élévation appréciable de l'azote uréique du sang et du SGOT. Un de ces chiens est devenu sourd le 49e jour. Ce chien présentait également des signes d'accumulation de tobramycine. Une néphrose restauratrice légère à modérée, ainsi que des réactions inflammatoires sur les sites d'injection, représentaient les seuls signes histologiques de lésions dues à la tobramycine.

L'administration intraveineuse quotidienne de 7,5, de 15 ou de 30 mg/kg de tobramycine à 2 chiens/sexe/dose pendant 14 jours n'a causé aucun changement d'apparence ou de comportement, à l'exception d'un seul épisode de vomissements chez un chien faisant partie 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. Les paramètres de l'hématologie et de la chimie du sang ne présentaient aucune modification importante. Une protéinurie légère à modérée a été détectée chez deux chiens pour chaque schéma posologique, et une légère glycosurie s'est produite chez un des animaux du groupe ayant reçu 15 mg/kg. Il n'existait aucun signe histologique de lésions aux tissus. Toutefois, il semble probable, en se basant sur les résultats de l'administration intramusculaire de doses semblables, que des lésions rénales se produiraient avec une dose intraveineuse de plus longue durée.

Chats:

Lors d'une étude portant sur 2 animaux/sexe/dose, des chats ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de 25 ou de 50 mg/kg. La dose de 25 mg/kg a été tolérée par 4 chats pendant 65 doses, sans lésion vestibulaire apparente. Une cystite hémorragique et un blocage urinaire causé par l'urolithiase chez un chat mâle ont été considérés comme n'ayant aucun lien avec le médicament, mais une nécrose tubulaire corticale rénale coexistante, avec régénération épithéliale, dans le même chat, était probablement associée au médicament. Un autre chat a présenté une légère régénération de l'épithélium tubulaire cortical rénal. La dose de 50 mg/kg/jour a été mal tolérée par tous les 4 chats. Un chat a été sacrifié après 25 doses, et un autre après 40 doses, en raison d'un mauvais état physique. L'administration de tobramycine a pris fin pour les 2 autres chats de ce groupe le 40e jour. Les 4 animaux présentaient tous les lésions vestibulaires graves. Les 2 chats sacrifiés pendant le traitement présentaient une nécrose tubulaire rénale modérée. Un manque de signes histologiques de lésions rénales chez les 2 chats sacrifiés 34 jours après un traitement de 40 doses, venant s'ajouter à une constatation de régénération de l'épithélium tubulaire cortical chez les animaux mis à mort pendant le traitement, donne à penser que des lésions rénales modérées, causées par l'administration de tobramycine, peuvent être réversibles.

Lors d'une deuxième étude, 6 chats ont reçu de la tobramycine à des doses de 35 mg/kg/jour, causant une réduction appréciable des temps de PRN chez les 6 chats dans les 20 à 47 jours.

Cobayes:

Lors d'une étude sur les cobayes, une dose quotidienne de 50 mg/kg de tobramycine n'a eu aucun effet sur la croissance ou sur la fonction auditive lors d'une période de 4 semaines. Une dose de 100 mg/kg a causé un retard de croissance de 25 %, comparativement au groupe témoin. Aucune détérioration de l'ouïe n'a été observée après 2 semaines, mais une certaine perte a été détectée à 4 semaines.

Lors d'une étude ultérieure, des doses quotidiennes se situant entre 150 et 200 mg/kg ont causé un retard appréciable de la croissance et se sont révélées létales pour 40 % des animaux à l'intérieur de 6 semaines. Les lésions cochléaires qui se sont produites chez 40 % des animaux survivants ont été vérifiées par des méthodes électrophysiologiques et histopathologiques.

Tératologie et reproduction:

L'administration sous-cutanée quotidienne de tobramycine en doses de 50 et de 100 mg/kg à des rats (30 animaux/sexe/dose) à toutes les phases du cycle reproductif n'a eu d'effet indésirable ni sur la fertilité, ni sur la performance reproductive, ni sur la descendance.

Lors d'une étude ultérieure, 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 restauratrice a été observée à l'autopsie chez 6 des 25 rates faisant partie du groupe à 50 mg/kg group et chez 22 des 25 rates du groupe de 100 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les indices de reproduction ou sur la croissance de la descendance.

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

Une anorexie et une perte de poids appréciables ont été observés chez plusieurs animaux; 3 des animaux faisant partie du groupe à 20 mg/kg et 13 des animaux faisant partie du groupe à 40 mg/kg sont morts ou ont avorté avant le 28^e jour de gestation. Des lésions rénales induites par le médicament étaient évidentes chez la plupart des animaux qui ont reçu l'antibiotique. Le développement fœtal semblait normal chez toutes les lapines, y compris chez celles qui sont mortes ou qui ont avorté. Aucune anomalie liée au médicament n'a été détectée dans la progéniture. La conclusion tirée était que des doses sous-cutanées quotidiennes aussi élevées que 40 mg/kg n'étaient pas tératogènes chez les lapins, en dépit d'une toxicité maternelle manifeste.

Une dose quotidienne de 25 à 200 mg/kg de tobramycine administrée à des souris pendant la période d'organogenèse n'a produit aucun effet embryocide ou tératogène.

Des doses quotidiennes de 100 mg/kg/jour de tobramycine administrées à des cobayes

gravides au début de la gestation, du début de la deuxième semaine jusqu'à la fin de la cinquième semaine, ont causé des pertes d'ouïe et des lésions histologiques à chacune des six mères. Cependant, les portées nées de ces femelles ne présentaient aucune perte d'ouïe ou lésions de l'oreille interne. À l'opposé, lorsque la tobramycine a été administrée à des doses quotidiennes de 50 ou de 100 mg/kg à des femelles dans les quatre dernières semaines de gestation, un des dix-huit nouveau-nés a manifesté une perte de réflexe du pavillon de l'oreille à 20 000 Hz et quatre sur trente-huit avaient une perte unilatérale et incomplète des cellules auditives externes à l'extrémité basale de la cochlée.

RÉFÉRENCES

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, Activite antibacterienne comparee avec la gentamicine, *Nouv. Presse Med.*, 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 Rebuck, 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., Madhaven, 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 Chemother.*, 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., Haliber, 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., Hammerbrg, 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., Lissky, 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 Carbenicilline avec la Gentamicine ou la Tobramycin a l'egard du Pseudomonas aeruginosas, *L'union medicale 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:S146, 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. Antimicrob., Chemother.*, 4:13-22, 1978.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III: INFORMATION POUR LES COSOMMATEURS

^{PR}Tobramycine pour injection USP

Le présent feuillet constitue la partie III d'une < Monographie de produit > en trois parties, publiée lorsque la vente de Tobramycine pour injection USP a été approuvée au Canada et il est conçu expressément à l'intention des consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas les renseignements complets au sujet de Tobramycine pour injection USP. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Comment utilise-t-on ce médicament?

Tobramycine pour injection USP est un antibiotique pour perfusion intraveineuse utilisé pour le traitement des infections résistantes des voies respiratoires, du sang, des voies urinaires et du système nerveux central ainsi que des infections graves de la peau et des tissus mous.

Les médicaments antibactériens comme Tobramycine pour injection USP traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Même si on se sent mieux au début du traitement, Tobramycine pour injection USP doit être prise exactement comme elle vous a été prescrite. Une utilisation abusive ou excessive de Tobramycine pour injection USP pourrait entraîner la prolifération des bactéries qui ne seront pas détruites par Tobramycine pour injection USP (résistance). Cela signifie que la tobramycine pour injection USP pourra, dans le futur, s'avérer inefficace pour vous. Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

Comment le médicament agit-il?

Il semblerait que Tobramycine pour injection USP nuit à la **synthèse normale des protéines**

bactériennes, ce qui les empêche de croître et de fonctionner correctement.

Quand doit-on utiliser ce médicament?

Tobramycine pour injection USP peut être indiquée pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles : septicémie, infections urinaires compliquées et récidivantes, infections des voies respiratoires inférieures, infections graves de la peau et des tissus mous, y compris les brûlures et la péritonite, infections du système nerveux central causées par des organismes qui résistent aux antibiotiques généralement considérés comme efficaces contre de telles infections.

Tobramycine pour injection USP est généralement active contre la plupart des souches des organismes suivants *in vitro* et les infections cliniques :

Pseudomonas aeruginosa

Espèce de *Proteus* (indole positif et indole négatif), y compris *Proteus mirabilis*,

Morganella morganii, *Providencia rettgeri*, et

Proteus vulgaris

Escherichia coli

Groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*

Espèce de *Citrobacter*

Espèce de *Providencia*

Staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* (coagulase positive et coagulase négative)

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament?

Si vous êtes allergique (hypersensible) à la tobramycine ou à d'autres aminoglycosides.

Quels sont les ingrédients médicinaux?

Sulfate de tobramycine

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants?

De l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutés pendant la fabrication pour ajuster le pH.

Quelles sont les formes posologiques?

Chaque fiole contient du sulfate de tobramycine équivalant à 1,2 g de tobramycine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les patients traités avec la tobramycine pour injection USP ou d'autres aminoglycosides doivent rester sous surveillance clinique étroite parce que ces médicaments possèdent le potentiel inhérent de causer l'ototoxicité et la néphrotoxicité.

Tobramycine pour injection USP et d'autres aminoglycosides semblables peuvent causer des problèmes d'ouïe et d'équilibre (ototoxicité) ainsi que des troubles rénaux (néphrotoxicité). Votre médecin vous gardera sous surveillance étroite afin de détecter tout signe avant-coureur de ces événements après vous avoir administré Tobramycine pour injection USP.

Avant d'utiliser Tobramycine pour injection USP, dites à votre médecin si vous ou votre enfant présentez ou avez déjà présenté les affections médicales suivantes :

- * Allergies aux médicaments
- * Troubles d'audition ou d'équilibre
- * Troubles rénaux
- * Myasthénie (un trouble musculaire)
- * Maladie de Parkinson

Si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez une grossesse, dites-le à votre médecin.

Votre médecin peut contrôler les concentrations de Tobramycine pour injection USP dans votre sang par l'entremise de tests sanguins, particulièrement si vous prenez des médicaments.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Tobramycine pour injection USP peut interagir avec d'autres médicaments. Si vous ou votre enfant prenez des médicaments, particulièrement les suivants, dites-le à votre médecin:

- * Aminoglycosides (p. ex., amikacine, streptomycine, néomycin, kanamycine, gentamycine, paramomycine)
- * Amphotéricine B
- * Anesthésiques
- * Céfaloridine
- * Cisplatine
- * Diurétiques (surtout des diurétiques puissants)
- * Polymyxine B
- * Succinylcholine
- * Tubocurarine
- * Vancomycine
- * Viomycine

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Tobramycine pour injection USP est destinée à la perfusion intraveineuse seulement.

Dose habituelle:

La quantité d'antibiotiques que vous ou votre enfant recevrez sera déterminée par votre professionnel de la santé. Cela dépend de plusieurs facteurs, notamment de votre âge, de votre poids, du type d'infection que vous avez et de tout antécédent d'affection médicale préexistante.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Vous pouvez recevoir Tobramycine pour injection USP plusieurs fois par jour pendant une période de 7 à 10 jours.

Surdose:

Votre professionnel de la santé a reçu la formation nécessaire pour reconnaître les symptômes d'une surdose et pour la traiter.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE

Il se peut que vous éprouviez des effets secondaires après avoir utilisé Tobramycine pour injection USP, notamment les suivants :

- * Diarrhée
- * Fièvre
- * Maux de tête
- * Urticaire
- * Démangeaisons ou irritations de la peau
- * Nausées
- * Éruptions cutanées
- * Réaction au point d'injection
- * Fatigue
- * Vomissements

Si vous constatez la présence d'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
		Parler à votre médecin ou votre pharmacien		Arrêter de prendre le médicament et appeler votre médecin ou votre pharmacien
Symptôme ou effet		Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Peu courants	-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)		✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓

D'autres effets peuvent également se produire lorsque vous prenez la tobramycine. Ces effets plus rares comprennent des troubles rénaux et respiratoires. Des problèmes du système nerveux, pouvant être liés à l'audition, à l'équilibre ou aux étourdissements, que vous n'avez peut-être jamais ressentis auparavant, peuvent se manifester lorsqu'on vous administre le médicament ou ils peuvent apparaître plusieurs semaines après la fin du traitement. Si vous éprouvez de tels problèmes, il est important d'en parler immédiatement à votre médecin.

Cette liste des effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet imprévu de tout genre pendant que vous prenez Tobramycine pour injection USP, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tobramycine pour injection USP en poudre doit être conservée à la température ambiante (entre 15 et 30°C). Gardez-la à l'abri de la lumière.

Il ne faut pas utiliser le produit si la solution est trouble ou décolorée, s'il y a des fuites ou si elle contient des particules (précipité).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler auprès de Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- En consultant le site Internet 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 marche à suivre pour soumettre 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 la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver le présent document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante: <http://www.sterimaxinc.com>; ou en communiquant avec le promoteur du produit, SteriMax Inc., au 1-877-546-7667.

Ce feuillet a été préparé par SteriMax Inc.
Dernière révision : Le 15 août 2018