

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

**Pr TOBRAMYCINE INJECTION USP**

(Tobramycine sous forme de sulfate de tobramycine)

10 mg/mL et 40 mg/mL

Antibiotique

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger  
Boucherville, QC  
J4B 7K8

Date de révision : 17 juillet 2017

Numéro de contrôle : 201425

**Pr TOBRAMYCINE INJECTION USP**  
(Tobramycine sous forme de tobramycine sulfate)  
10 mg/mL et 40 mg/mL

Antibiotique

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Comme pour les autres aminosides, l'activité bactéricide de la tobramycine s'exerce par inhibition spécifique de la synthèse protéinique normale chez les bactéries sensibles, mais actuellement on possède peu de données sur le ou les site(s) spécifique(s) de cette action. On pense que l'inhibition de la synthèse est due à une action sur les ribosomes qui à son tour entraîne une mauvaise interprétation bactérienne de l'ARN messager.

## INDICATIONS

Tobramycine injection USP peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par des souches sensibles de microorganismes : 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 système nerveux central causées par des microorganismes 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 microorganismes suivants :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus* sp. (indole-positif et indole-négatif), y compris *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, et *Proteus vulgaris*
- *Escherichia coli*
- Groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*
- *Citrobacter* sp.
- *Providencia* sp.
- *Staphylococci*, y compris *Staphylococcus aureus* (coagulase-positif et coagulase-négatif)

On peut envisager d'utiliser Tobramycine 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.

On doit procéder aux études de sensibilité appropriées pour déterminer la sensibilité du microorganisme 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 les études de sensibilité indiquent que le microorganisme causal est résistant à la tobramycine, on doit instaurer une autre thérapie appropriée.

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de l'injection de tobramycine USP et d'autres médicaments antibactériens, l'injection de tobramycine USP ne doit être utilisée que pour traiter les infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Quand des informations sur les cultures et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte pour sélectionner ou modifier le traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les profils d'épidémiologie et de sensibilité locaux pourraient contribuer à la sélection empirique d'un traitement.

## **CONTRE-INDICATIONS**

La tobramycine est contre-indiquée chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité à la tobramycine ou à tout autre aminoside. Une allergie croisée avec d'autres aminosides a été établie.

## **MISES EN GARDE**

Les patients traités avec la tobramycine ou avec d'autres aminosides doivent être sous observation clinique étroite car ces antibiotiques présentent, de par leur nature, un risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité.

La thérapie peut produire des effets de toxicité vestibulaire et auditive. Une altération de la fonction de la huitième paire de nerfs crâniens peut se manifester principalement chez les patients souffrant déjà d'une lésion rénale, surtout si le médicament est administré pendant des périodes prolongées ou à des doses plus fortes 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.

La surveillance de la fonction rénale et de la huitième paire des nerfs est également recommandée au cours du traitement de patients chez qui la fonction rénale est normale à l'origine mais chez qui une oligurie ou la preuve d'une rétention d'azote (augmentation du taux d'azote uréique du sang, du taux d'azote non protéique, ou du taux de créatinine) se manifeste au cours du traitement. La manifestation d'une altération de la fonction rénale, vestibulaire et/ou auditive nécessite une surveillance étroite des ajustements de posologie (voir Tableau 1). L'arrêt du traitement peut être indiqué.

On doit déterminer les concentrations sériques maximales et minimales 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 indiquer une accumulation dans les tissus. Une telle accumulation, des concentrations maximales

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 le patient 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.

Tobramycine injection USP renferme du bisulfite de sodium, 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.

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

### **Gastrointestinal**

#### **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.

## **Sensibilité/résistance**

### *Développement de bactéries résistantes aux antibiotiques*

Prescrire l'injection de tobramycine USP en l'absence d'infections bactériennes prouvées ou fortement soupçonnées est peu susceptible d'apporter des bienfaits au patient et expose à un risque de développement de bactéries résistantes au médicament.

## **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. Le risque que ces phénomènes se produisent chez l'Homme doit être envisagé si la tobramycine est administrée à des patients qui sont sous anesthésie générale et/ou auxquels on donne des agents bloquants du système neuromusculaire 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 leur immaturité rénale et de la prolongation de la demi-vie sérique du médicament qui en découle.

Si une prolifération des microorganismes 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 et/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 des 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 des patients recevant des doses élevées et/ou suivant un traitement prolongé. Les symptômes comprennent étourdissements, vertiges, acouphènes, bourdonnements d'oreilles et perte de l'audition des sons à haute fréquence.

Les autres réactions indésirables qui ont été observées et qui peuvent être associées au traitement avec la tobramycine comprennent une élévation des taux des transaminases sériques (SGOT, SGPT), une 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 site de l'injection.

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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 prise, 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 une toxicité semblable à celle 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 (plus de 7,5 mg/kg/jour en pédiatrie), ou encore chez des patients souffrant 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/temps. La néphrotoxicité est plus probable si les taux sanguins minimums ne chutent pas en deçà 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 faire une nécrose tubulaire aiguë.

L'atteinte des fonctions auditive et vestibulaire a été liée à un surdosage aux aminosides. Cette toxicité survient après un traitement de plus de 10 jours, chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, chez des patients déshydratés et chez ceux recevant des médicaments qui sont également ototoxiques. Ces patients peuvent être asymptomatiques ou peuvent présenter des étourdissements, des vertiges, des acouphènes 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 la maladie de Parkinson ou de myasthénie grave. Une paralysie respiratoire prolongée peut aussi se produire chez des patients recevant le décaméthonium, 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 est moins susceptible de causer une toxicité en raison de la faible absorption des aminosides dans un tractus gastro-intestinal intact.

## **Traitement**

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

Un patient ayant reçu une dose excessive de tobramycine et présentant une fonction rénale normale doit être hydraté 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 qui ont une fonction rénale anormale pourront nécessiter un traitement plus agressif. Pour ces patients, l'hémodialyse sera peut-être bénéfique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Tobramycine injection USP peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse après dilution. La dose pour administration intraveineuse est la même que celle pour administration intramusculaire.

### **Adultes**

La posologie recommandée pour les patients dont la fonction rénale est normale est de 1 mg/kg toutes les huit heures, soit au total 3 mg/kg/jour. Les infections bénignes et modérées des voies urinaires basses ont été traitées efficacement avec des doses de 2 à 3 mg/kg/jour administrées une seule 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 toutes les huit heures. Pour les patients pesant 60 kg ou moins, la posologie habituelle est de 60 mg 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 sanguins 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 3 ou 4 doses égales.

### **Nouveau-nés (de 7 jours ou moins)**

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

### **Durée du traitement**

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. Un traitement plus long peut être nécessaire dans les infections compliquées. Dans ces cas, une surveillance des fonctions rénale, auditive et vestibulaire est recommandée parce qu'il y a plus de risques de neurotoxicité lorsque le traitement se prolonge au-delà de 10 jours.

### **Patients souffrant d'insuffisance rénale**

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées pendant le traitement.

Après une dose d'attaque de 1 mg/kg, il faut ajuster la posologie chez ces patients, soit par des doses plus faibles administrées à huit heures d'intervalle, soit par des doses normales à intervalles prolongés (voir Tableau 1). Les deux schémas posologiques doivent être fondés sur l'AUS, la créatinine sérique ou la clairance de créatinine du patient parce qu'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 l'AUS, la clairance de créatinine ou les taux de créatinine sérique sont connus figure au Tableau 1. Le choix de la dose dans l'intervalle indiqué 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 posologique I		ou	Schéma posologique 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 et 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 8h	
125-170	1,15-0,67	30-60 mg	50-80 mg	q 12h	
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 <sup>++</sup>	

\* Pour les infections qui menacent la vie du patient, on peut utiliser des posologies supérieures de 50 % aux posologies recommandées. Dès qu'une amélioration a été remarquée, les posologies doivent être diminuées.

+ 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.

Ces deux schémas posologiques 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 sera calculée en mg/kg d'après une estimation de la masse corporelle maigre plus 40 % du poids en excès.

### **Administration intraveineuse**

Cette voie d'administration est recommandée lorsqu'il n'est pas possible d'administrer le médicament par voie intramusculaire, par exemple 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 pendant 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 5 minutes afin d'éviter des concentrations sériques excessivement élevées. Un système à contrôle de volume est recommandé dans ce cas.

Remarque : Tobramycine injection USP ne doit pas être mélangé physiquement à d'autres médicaments avant son emploi, mais il doit être administré séparément, selon les voies d'administration et les posologies recommandées.

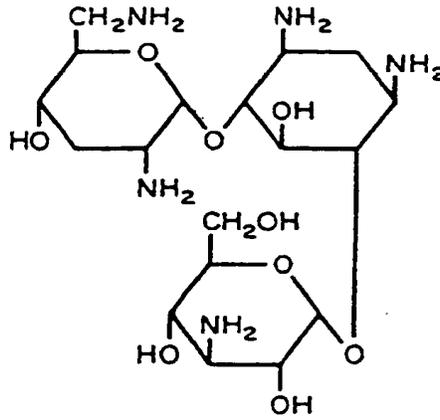
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre : Tobramycine

Nom chimique : O-3-Amino-3-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[2,6-diamino-2,3,6-tridéoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-déoxy-D-streptamine.

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

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La tobramycine est une poudre hygroscopique blanc à blanc cassé. Elle est facilement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol 95 % et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH d'une solution 1:10 de tobramycine dans l'eau varie de 9 à 10.

## COMPOSITION

**Tobramycine injection USP, 10 mg/mL, fiole de 2 mL à usage unique sans agent de conservation :** chaque mL contient 10 mg de tobramycine (sous forme de sulfate), du bisulfite de sodium 3,2 mg, de l'édétate disodique 0,1 mg, de l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour l'injection.

**Tobramycine injection USP, 40 mg/mL, fiole de 2 mL à usage unique sans agent de conservation :** chaque mL contient 40 mg de tobramycine (sous forme de sulfate), du bisulfite de sodium 3,2 mg, de l'édétate disodique 0,1 mg, de l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour l'injection.

**Tobramycine injection USP, 40 mg/mL, fioles multidoses de 30 mL** : chaque mL contient 40 mg de tobramycine (sous forme de sulfate), du bisulfite de sodium 3,2 mg, de l'édétate disodique 0,1 mg, du phénol 5 mg (en tant qu'agent de conservation), de l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour l'injection.

#### **Solutions pour perfusion IV**

Tobramycine injection USP dilué avec du dextrose 5 % ou du chlorure de sodium 0,9 %, selon des concentrations variant entre 0,2 mg/mL et 1 mg/mL, et entreposé à température pièce, doit être utilisé dans les 24 heures.

**Tableau 2 : Dilutions recommandées pour perfusion intraveineuse**

<b>Concentration de la solution en fiole</b>	<b>Quantité de diluant ajoutée par mL de solution de sulfate de tobramycine</b>	<b>Concentration finale</b>
10 mg/mL	10-50 mL	0,2-1 mg/mL
40 mg/mL	40-200 mL	0,2-1 mg/mL

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour clarté, matières particulaires, précipitation, décoloration et fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Tobramycin injection USP, 10 mg/mL, fiole à usage unique : jeter toute portion inutilisée.

Tobramycin injection USP, 40 mg/mL, fiole à usage unique : jeter toute portion inutilisée.

Tobramycin injection USP, 40 mg/mL, fiole multidose: jeter toute portion inutilisée 28 jours après la ponction initiale.

**BOUCHONS SANS LATEX** : Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

#### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Tobramycine injection USP 10 mg/mL sans agent de conservation et à usage unique est offerte en fioles de 2 mL, en boîtes de 10.

Tobramycine injection USP 40 mg/mL sans agent de conservation et à usage unique est offerte en fioles de 2 mL, en boîtes de 10.

Tobramycine injection USP 40 mg/mL formulation multidoses est offerte en fioles de 30 mL, en boîtes de 1.

## MICROBIOLOGIE

Des tests *in vitro* montrent que la tobramycine est bactéricide et qu'elle agit en inhibant la synthèse protéinique dans les cellules bactériennes.

La tobramycine est active contre la plupart des souches des microorganismes suivants :

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

Bien que la plupart des souches d'entérocoques indiquent une résistance *in vitro*, certaines sont sensibles. Les études *in vitro* ont démontré qu'un aminoside associé à un antibiotique qui interfère dans la synthèse de la paroi cellulaire agit de façon synergique sur certaines souches d'entérocoques. L'association de la pénicilline G et de la tobramycine entraîne un effet bactéricide synergique *in vitro* contre certaines souches d'*Enterococcus faecalis* (autrefois appelés *Streptococcus faecalis*). Mais cette association n'est pas synergique contre d'autres microorganismes apparentés comme *Enterococcus faecium* (autrefois appelés *Streptococcus faecium*). L'appartenance des entérocoques ne peut donc pas être utilisée pour prédire la sensibilité de la souche en cause. Les tests de sensibilité et de synergie antibiotique sont donc requis.

### **Antibiogrammes sur plaques**

Si on utilise la méthode avec disques de Bauer-Kirby-Sherris-Turck pour déterminer la sensibilité des microorganismes, 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  $\leq 4$  mg/L et  $\geq 8$  mg/L correspondent respectivement à la sensibilité et à la résistance des souches bactériennes.

**Tableau 3 : Sensibilité *in vitro* des microorganismes à la tobramycine  
(pourcentage cumulatif de souches inhibées en bouillon ou sur gélose \*)**

Microorganisme	Nombre de souches	CIM 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> (résistante 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-négative)	1675			1	5	8	37	60	81	96	99
<i>Proteus sp.</i> (indole-positive)	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 ne dépassait pas 10<sup>5</sup> microorganismes par mL de bouillon.

## 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 des doses intramusculaires uniques.**

Dose	Concentration sérique (mg/L)				
	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	7,70	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. 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 pendant 30 à 45 minutes**

Dose	Concentration sérique (mg/L)					
	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/mL 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 est fonction de la durée de l'hémodialyse. La dialyse péritonéale est 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 microorganismes gram-négatifs 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 était reliée à des effets immédiats sur le SNC. Le décès est souvent survenu en quelques minutes après une dose intraveineuse et entre 15 minutes à 2 heures après l'administration sous-cutanée. Chez quelques rats et chez un cobaye, le retard des décès fut attribué à une lésion rénale.

Les DL<sub>50</sub> intraveineuses variaient de 53 à 107 mg/kg pour les souris et de 131 à 134 mg/kg pour les rats, alors que les DL<sub>50</sub> sous-cutanés étaient de 416 à 484 mg/kg pour les souris et de 928 à 1028 mg/kg pour les rats.

La tobramycine n'était pas 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 furent traités avec des doses sous-cutanées de 100 et de 200 mg/kg. Aucun effet ne fut observé avec la dose de 100 mg. Un haut-le-cœur et des tremblements se produisirent après l'administration d'une dose de 200 mg. Les animaux semblaient normaux après 3 heures. Deux chiens ont toléré des doses intraveineuses uniques de 100 mg/kg, des vomissements étant le seul signe de toxicité observé.

Deux chats ont reçu des doses sous-cutanées de 200 mg/kg de tobramycine qui produisirent des effets marqués sur le SNC persistant pendant plus de 5 heures. Les deux animaux semblaient normaux le lendemain. Une dose intraveineuse de 50 mg/kg produisit chez trois chats une ataxie momentanée. Une dose de 100 mg/kg entraîna des convulsions et la mort.

### **Toxicité subaiguë**

**Rats :** Dans une étude utilisant un groupe de 10 animaux de chaque sexe pour chaque dose, des rats auxquels on avait donné 30 doses quotidiennes sous-cutanées de 30, 60 ou 120 mg/kg de tobramycine survécurent, à l'exception de 1 rat parmi les 20 recevant la posologie de 120 mg/kg. Il n'y avait pas de changement important dans leur aspect, ni leur comportement. Le régime de 120 mg/kg a causé un léger retard de croissance chez les femelles.

Une toxicité rénale légère fut signalée avec toutes les doses en raison des augmentations de SGOT, de l'augmentation du poids des reins, et des constatations histologiques révélant une régénérescence légère à modérée de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Ces effets étaient proportionnels aux doses.

Dans 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 étaient associés aux effets sur le SNC après une injection rapide. Six des 10 animaux du groupe recevant la dose de 80 mg/kg moururent peu après l'administration de tobramycine. Les valeurs hématologiques et de chimie sanguine des animaux survivants n'étaient pas altérées. Les poids rénaux relatifs des animaux recevant de la tobramycine étaient beaucoup plus élevés que ceux des animaux de contrôle et cet effet était proportionnel à la dose administrée.

Aucune lésion tissulaire en rapport avec le médicament ne fut notée chez les rats du groupe recevant 20 mg/kg. Une régénérescence légère de l'épithélium tubulaire du cortex rénal fut signalée chez 1 des 20 animaux recevant 40 mg/kg et chez la plupart de ceux recevant 80 mg/kg. On conclut que le seul risque de l'administration de tobramycine par voie intraveineuse plutôt que par voie sous-cutanée est qu'une injection intraveineuse trop rapide risque de causer des convulsions et la mort.

**Chiens :** Une étude réalisée chez 4 chiens pour chaque dose intramusculaire quotidienne fut menée pendant 28 jours. Leur apparence, comportement, valeurs hématologiques et de chimie sanguine

n'étaient pas modifiés par des doses allant de 3,75 à 15 mg/kg. L'examen histologique des tissus révéla qu'une légère lésion rénale, mise en évidence par la présence d'une légère régénérescence de l'épithélium tubulaire du cortex rénal, s'était produite avec la dose élevée.

Dans une autre étude menée sur 4 chiens, une dose quotidienne de 30 mg/kg fut tolérée pendant 2 semaines sans effets néfastes apparents; mais par la suite, on remarqua anorexie, perte de poids, hypoactivité et dépression générale du SNC. Deux animaux furent sacrifiés au cours de la quatrième semaine à cause de la morbidité de leur état. Une nécrose tubulaire rénale accompagnée d'une régénérescence de l'épithélium tubulaire fut observée chez tous les animaux du groupe recevant 30 mg/kg.

Les chiens démontraient une tolérance réduite aux régimes de tobramycine de longue durée. Dans une étude menée pendant 90 jours sur deux chiens de chaque sexe pour chaque dose, une dose intramusculaire quotidienne de 3,75 ou de 7,5 mg/kg de tobramycine n'a provoqué aucun changement d'apparence, comportement ou poids corporel, mais 2 des 4 chiens recevant la dose de 7,5 mg/kg présentèrent une légère régénérescence de l'épithélium tubulaire du cortex rénal ou une légère néphrose réparatrice.

Une dose quotidienne de tobramycine de 15 mg/kg fut bien tolérée par 2 des 4 chiens. Les 2 autres chiens de ce groupe présentèrent une perte d'appétit marquée, une perte de poids et une élévation marquée des AUS et SGOT. L'un de ces chiens devint sourd au jour 49. Ce chien présenta également une accumulation de tobramycine. Une néphrose réparatrice légère à modérée et des réactions inflammatoires aux points d'injection constituaient la seule preuve histologique de lésions dues à la tobramycine.

L'administration intraveineuse quotidienne de 7,5, 15 ou 30 mg/kg de tobramycine à deux chiens de chaque sexe pendant 14 jours ne causa aucun changement dans l'apparence ni le comportement des animaux, sauf un seul épisode de vomissements chez un chien du groupe recevant 30 mg/kg. Les concentrations sériques de tobramycine une heure après l'injection intraveineuse étaient semblables à celles obtenues une heure après l'administration intramusculaire. Les paramètres hématologiques et de chimie sanguine n'étaient pas altérés de façon importante. Une protéinurie légère à modérée fut signalée chez un ou deux chiens de chaque régime, et une légère glycosurie apparut chez un animal du groupe recevant 15 mg/kg. Aucune preuve histologique de lésion tissulaire ne fut obtenue. Il semble probable cependant, d'après les résultats de l'administration intramusculaire de doses semblables, qu'une lésion rénale se produirait à l'administration prolongée de doses intraveineuses.

**Chats :** Dans une étude menée sur 2 animaux de chaque sexe pour chaque dose, on donna à des chats des doses quotidiennes sous-cutanées de 25 ou 50 mg/kg. La dose de 25 mg/kg a été tolérée par 4 chats pour 65 doses sans atteinte vestibulaire apparente. Une cystite hémorragique et un blocage des voies urinaires dûs à une urolithiase chez un mâle ne furent pas considérés comme un effet du médicament, mais une nécrose tubulaire coexistante du cortex rénal avec régénérescence de l'épithélium chez le même chat était sans doute un effet du médicament. Un autre chat présenta une légère régénérescence de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. La posologie de 50 mg/kg/jour fut mal tolérée par les 4 autres chats. Un chat fut sacrifié après 25 doses, un autres après 40 doses, en raison de leur mauvais état physique. L'administration de tobramycine fut interrompue pour les deux autres chats de ce groupe au jour 40. Les 4 animaux présentaient une grave lésion vestibulaire. Les

deux chats sacrifiés au cours du traitement présentaient une nécrose tubulaire modérée des reins. Le manque de preuves histologiques de lésion rénale chez les deux chats qui furent sacrifiés 34 jours après un traitement de 40 doses, en plus de la régénérescence de l'épithélium tubulaire du cortex chez les animaux tués au cours du traitement ont suggéré qu'une lésion rénale bénigne, résultant de l'administration de tobramycine, peut être réversible.

Dans une deuxième étude, on donna de la tobramycine à 6 chats à raison de 35 mg/kg/jour ce qui produisit une diminution marquée des temps de PRN chez les 6 chats dans les 20 à 47 jours.

**Cobayes :** Dans une étude menée sur des cobayes, une dose quotidienne de 50 mg/kg de tobramycine n'eut pas d'effet sur la croissance ni sur la fonction auditive au cours d'une période de 4 semaines. Une dose de 100 mg/kg causa un retard de 25 % de la croissance par rapport à la croissance des animaux témoins. Aucune atteinte auditive ne se produisit au bout de 2 semaines, mais une certaine perte de l'audition fut remarquée au bout de 4 semaines.

Dans une étude subséquente, des doses quotidiennes de 150 à 200 mg/kg diminuèrent de façon importante la croissance et furent létales pour 40 % des animaux dans les 6 semaines. Une lésion cochléaire qui se produisit chez 40 % des animaux survivants fut vérifiée par des méthodes électrophysiologiques et histopathologiques.

## **TÉRATOLOGIE ET REPRODUCTION**

L'administration sous-cutanée quotidienne de tobramycine en doses de 50 et 100 mg/kg à des rats (30 animaux de chaque sexe pour chaque dose) pendant toutes les phases du cycle reproducteur n'eut pas d'effet contraire sur la fertilité, ni sur la reproduction ou la progéniture.

Dans une étude subséquente, on donna à des rates enceintes des doses sous-cutanées de 50 et 100 mg/kg de tobramycine depuis le 14<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 20<sup>e</sup>. Une néphrose réparatrice fut détectée à la nécropsie chez 6 rates des 25 du groupe recevant la posologie de 50 mg/kg et chez 22 rates des 25 du groupe recevant la posologie de 100 mg/kg. Il n'y eut pas d'effet indésirable sur les indices de reproduction ni sur la croissance de la progéniture.

Des doses sous-cutanées quotidiennes de 20 ou 40 mg/kg de tobramycine furent données à des lapines enceintes (15 animaux par dose) au cours de l'organogénèse et au début du développement fœtal (6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestations).

Une anorexie et une perte de poids marquées se produisirent chez plusieurs animaux. Trois membres du groupe recevant 20 mg/kg et 13 membres du groupe recevant 40 mg/kg moururent ou avortèrent avant le 28<sup>e</sup> jour de gestation. Une lésion rénale provoquée par le médicament fut observée chez la plupart des animaux qui reçurent l'antibiotique. Le développement fœtal sembla normal chez toutes les mères, y compris celles qui moururent ou avortèrent. Aucune anomalie liée au médicament ne fut détectée chez la progéniture. On conclut que des doses sous-cutanées quotidiennes allant jusqu'à 40 mg/kg n'étaient pas tératogènes chez le lapin en dépit d'une toxicité marquée chez la mère.

Une dose quotidienne de 25 à 200 mg/kg de tobramycine administrée à des souris pendant la période d'organogénèse ne produit pas d'effet létal chez l'embryon, ni d'effet tératogène.

Des posologies quotidiennes de 100 mg/kg de tobramycine administrées à des cobayes enceintes en début de gestation (du début de la deuxième semaine jusqu'à la fin de la cinquième semaine) ont entraîné une perte de l'audition et des lésions histologiques chez les six femelles. La progéniture de ces mères n'accusait toutefois aucune perte auditive ni atteinte de l'oreille interne. Par contre, l'administration de 50 ou 100 mg/kg par jour de tobramycine à des femelles, au cours des quatre dernières semaines de gestation a entraîné la perte du réflexe de Preyer à 20 000 Hz chez un nouveau-né sur dix-huit, et la perte unilatérale et incomplète des cellules ciliées externes à l'extrémité basale de la cochlée, chez quatre nouveau-nés sur trente-huit.

## RÉFÉRENCES

1. Akiyoshi M. Evaluation of ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 1978;4:69-72.
2. Beque P, Lasfarques G, Horodoceanu T, and Laplaen R. La tobramycine, activité antibacterienne comparée avec la gentamicine. *Nouv. Presse Med.* 1973;2:2655.
3. Bendush CL, Weber R. Tobramycin sulfate: A summary of worldwide experience from clinical trials. *J Infect Dis* 1976;134:219-34.
4. Benner, EJ. Comparison of the renal toxicity of gentamicin and tobramycin in humans during clinical therapy of infections. *Current Chemotherapy, proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Zurich, Volume II, p949-950, 1977.*
5. Bernard B, Garcia SJ, Ballard CA Thrupp LD, Mathies AW and Wehrle PF. Tobramycin: Maternal-fetal pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11: 688-94.
6. Black HR, and Griffith RS. Comparative pharmacology of tobramycin and gentamicin in adult volunteers. Paper presented at the 8<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Athens, Greece, September 8-14, 1973.
7. Braude AC, Hornstein A, Klein M, Vas S and Rebeck AS. Pulmonary disposition of tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:563-5.
8. Briedis DJ, Robson HG. Comparative activity of netilmicin, gentamicin, amikacin, and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;10:592-7.
9. Burch K, Nichols RD, Quinn EL, Cox F, Fisher EJ, Madhavan T, and Pohlod D. A clinical trial of tobramycin with pharmacology and microbiological studies. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 1973;21:1.
10. Burkle WS. Drug evaluation data: Tobramycin and gentamicin: A comparison. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1976;10:43.
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* 1977;12(3):301-307.
12. Chisholm GD, Waterworth PM, Calnan JS, Garrod LP. Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. *Br Med J* 1973;1:569-73.
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* 1973;26:233-7.

14. Eickhoff TC, and Ehret JM. *In vitro* activity of netilmicin compared with gentamicin, tobramycin, amikacin and kanamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977;11:791.
15. Fee WE Jr, Vierra V, and Lathrop GR. Clinical evaluation of aminoglycoside toxicity: Tobramycin versus gentamicin, a preliminary report. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4:31-36.
16. Frimodt-Moller N, Maigaard S and Madsen PO. Comparative nephrotoxicity among aminoglycosides and beta-lactam antibiotics. *Infection* 1980;8:283-289.
17. Fu KR, and Neu HC. A comparative study of the activity of cefamandole and other cephalosporins and analysis of the  $\beta$ -lactamase stability and synergy of cefamandole with aminoglycosides. *Journal of Infectious Diseases* 1978;138:S38.
18. Gilbert BC, Plamp C, Starr P, Bennett WM, Houghton BC and Porter G. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13:34-40.
19. Gordon RC, Regamey C, Kirby WMM. Serum protein binding of the aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;2:214-6.
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* 1975;23:1544-53.
21. Hawley HB, Lewis RM, Swartz DR and Gump DW. Tobramycin therapy of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974;16:414-23.
22. Herrel WE. (Editorial) Tobramycin-active against *Pseudomonas* and other gram-negative microbes. *Clin. Med.* 1973;80:12.
23. Jackson GG. Present status of aminoglycoside antibiotics and their safe, effective use. *Clin Ther* 1977;1:200-15.
24. Jaffe G, Ravreby W, Beyers BR and Hirschman SZ. Aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5:75-81.
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* 1978;4:37-45.
26. Kaiser AB and McGee ZA. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. *N Engl J Med* 1975; 293:1215-20.
27. Kaplan JM, McCracken GH Jr, Thomas ML, Horton LJ and Davis N. Clinical pharmacology of tobramycin in newborns. *Am J Dis Child* 1973;125:656-60.

28. Landes RR. Single daily doses of tobramycin in therapy of urinary tract infections. *J. Infect Dis* 1976;134:S142-5.
29. Marget W. Investigations on the use of tobramycin in the newborn and in infants. *Infection* 1975;3:116.
30. Marks MI, 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.* 1976;10:399.
31. Moellering RC and Kunz LJ. 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 8<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Athens, Greece, September 8-14, 1973.
32. Moellering RC, Wennersten C and Kunz LJ. Emergence of gentamicin-resistant bacteria: Experience with tobramycin therapy of infections due to gentamicin-resistant organisms. *J Infect Dis* 1976;134:S40-9.
33. Mondorf AW, 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.* 1978;4:53-57.
34. Neu HC. Tobramycin: An overview. *Journal of Infectious Diseases* 1976;134:53.
35. Schentag JJ, Plaut ME and Cerra FB. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin: Pharmacokinetic and clinical studies in 201 patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981;5:859.
36. Smith CR, 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. *N Engl J Med.* 1980;302:1106-1109.
37. Stark WM, Hoehn MM and Knox NG. Nebramycin. A new broad spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1967:314.
38. Tanaka S, Harima M, Yamada F, and Sugawa T. Placental transfer of tobramycin. *Chemotherapy* 1975;23:1375-8.
39. Turgeon PL and Croteau L. Effets *in vitro* de l'association de la carbenicilline avec la gentamicine ou la tobramycine a l'égard du *Pseudomonas aeruginosa*. *L'Union Médicale du Canada* 1977;106:682.
40. Valdivieso M, Horikoshi N, Rodriguez V and Bodey GP. Therapeutic trials with tobramycin. *Am J Med Sci* 1974;268:149-56.

41. Waitz JA. Interrelationships between disk and tube dilution sensitivity tests for the aminoglycoside antibiotics gentamicin, kanamycin, sisomicin, and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:445-54.
42. Walker BD and Gentry LO. A randomized comparative study of tobramycin and gentamicin in treatment of acute urinary tract infections. *Journal of Infectious Diseases* 1976;134:S 146.
43. Weinstein AJ, Karchmer AW, and Moellering RC Jr. Tobramycin concentrations during peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:432-4.
44. Welles JS, Emmerson JL, Gibson WR, Nickander R, Owen NV and Anderson RC. Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;25:398-409.
45. Whelton A, Carter GG, Craig TJ, Bryant HH, Herbst DV and Walker WG. Comparison of the intrarenal disposition of tobramycin and gentamicin: Therapeutic and toxicologic answers. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978;4:13-22.

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

### **Pr<sup>r</sup>TOBRAMYCINE INJECTION USP Tobramycine sous forme de tobramycine sulfate**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Tobramycine 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 **Tobramycine injection USP**.

#### **Pourquoi Tobramycine injection USP est-il utilisé?**

Tobramycine Injection USP est utilisée pour combattre les infections suivantes causées par les bactéries :

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

Les médicaments antibactériens tels que la tobramycine pour injection USP ne traitent seulement que les infections bactériennes. Ils ne traitent nullement les infections virales comme le rhume banal. Même si vous vous sentez mieux au tout début du traitement, l'injection de tobramycine USP doit être administrée exactement selon les directives. Une mauvaise utilisation ou une sur utilisation de l'injection de tobramycine USP peut entraîner la croissance de bactéries que la tobramycine ne pourra pas détruire (résistance), ce qui signifie que l'injection de tobramycine USP pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir.

#### **Comment Tobramycine injection USP agit-il?**

Tobramycine Injection USP est un antibiotique. Elle agit en détruisant ou en ralentissant la croissance de certains types de bactéries.

#### **Quels sont les ingrédients de Tobramycine injection USP?**

Ingrédients médicinaux: Sulfate de tobramycine

Ingrédients non médicinaux: bisulfite de sodium, édétate disodique, phénol et eau pour injection. De l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutés pendant la fabrication pour rectifier le pH.

#### **Tobramycine injection USP est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Solution, en 10 mg/mL et 40 mg/mL.

#### **Ne prenez pas Tobramycine injection USP si:**

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la tobramycine ou aux ingrédients non médicinaux dans Tobramycine injection USP (voir Quels sont les ingrédients de Tobramycine injection USP?)
- Vous êtes allergique à d'autres aminoglycosides.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tobramycine 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:**

- Des troubles rénaux.
- Des troubles d'audition ou d'équilibre.
- Des allergies aux médicaments.
- La myasthénie (un trouble musculaire).
- La maladie de Parkinson.

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

**Autres mises en garde à connaître:**

Tobramycine injection USP et d'autres aminoglycosides 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 Tobramycine injection USP.

Votre médecin peut contrôler le niveau de Tobramycine injection USP dans votre sang par l'entremise de tests sanguins, 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 Tobramycine injection USP:**

- aminoglycosides (p.ex. amikacine, streptomycine, néomycine, kanamycine, gentamycine, paromomycine)
- diurétiques (spécifiquement les diurétiques puissants)
- amphotéricine B
- céphaloridine
- viomycine
- polymyxine B
- colistine
- cisplatine
- vancomycine

- succinylcholine
- tubocurarine
- décamethonium

### **Comment prendre Tobramycine injection USP :**

Tobramycine injection USP est destiné à l'injection intramusculaire ou à l'infusion intraveineuse après dilution seulement. La durée habituelle de l'infusion intraveineuse est de 20 à 60 minutes.

Tobramycine Injection USP est généralement administrée 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, votre poids, le type d'infection dont vous souffrez, et tout antécédent d'affection.

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

### **Surdosage:**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tobramycine injection USP?**

En prenant Tobramycine 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 Tobramycine Injection USP et communiquez avec votre professionnel de la santé si:

- a) vous avez une réaction allergique accompagnée de symptômes comme:
  - éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons ou irritations de la peau
  - réaction au niveau du site 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

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>RARES</b>			
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"> <li>• diarrhée persistante</li> <li>• diarrhée liquide ou contenant du sang</li> <li>• douleurs abdominales</li> <li>• sang/mucus dans les selles</li> </ul>			✓

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 associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage:**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Tobramycine injection USP, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Contacter le fabricant, Sandoz Canada Inc. ([medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)).
- 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](http://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<http://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) le site Web du fabricant ([www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca)), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc., Boucherville, Quebec, J4B 7K8

Dernière révision: 17 juillet 2017