

Tobramycine pour injection, USP

1,2 g de tobramycine/fiole

Antibiotique

MODE D'ACTION

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

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

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

INDICATIONS

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

La tobramycine est habituellement active *in vitro* et dans les infections cliniques contre la plupart des souches des micro-organismes suivants : *Pseudomonas aeruginosa*; l'espèce *Proteus* (indole positif et indole négatif), y compris *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* et *Proteus vulgaris*; *Escherichia coli*; le groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, l'espèce *Citrobacter*; l'espèce *Providencia*; et les staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* (coagulase positif et coagulase négatif).

On peut envisager d'utiliser la tobramycine 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 micro-organisme causal à la tobramycine. On peut cependant entreprendre le traitement, fondé sur l'évaluation clinique et les résultats probables des antibiogrammes, avant d'avoir obtenu ces résultats.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

Les patients traités avec la tobramycine ou d'autres aminosides doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite car ces antibiotiques ont une capacité intrinsèque à causer de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité.

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

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

Une telle surveillance est également recommandée au cours du traitement de patients chez qui la fonction rénale était normale au départ mais qui présentent une oligurie ou des signes d'une rétention d'azote (augmentation du taux d'azote uréique du sang, du taux d'azote non protéique ou du taux de créatinine sérique) au cours du traitement.

La manifestation d'une altération de la fonction rénale, vestibulaire et/ou auditive, nécessite une surveillance étroite des ajustements de la posologie (voir le tableau 1). L'arrêt du traitement peut être indiqué.

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

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

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

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

Grossesse

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

PRÉCAUTIONS

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Néphrotoxicité

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

Neurotoxicité

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes

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

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

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

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

Traitement

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La tobramycine peut être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse. La dose pour administration intraveineuse est la même que celle pour administration intramusculaire.

Posologie

Adultes :

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

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

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

Enfants :

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

Nouveau-nés (de sept jours ou moins) :

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

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

Patients souffrant d'insuffisance rénale :

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

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

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

Une gamme posologique ajustée de façon appropriée pour tout patient dont les taux d'azote uréique du sang, la clairance de créatinine ou les taux de créatinine sérique sont connus figure au tableau 1. Le choix de la dose dans les limites de la gamme indiquée doit être fondé sur la gravité de l'infection, la sensibilité de l'agent pathogène et certains facteurs spécifiques au patient, tout particulièrement sa fonction rénale.

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

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

Fonction rénale*		SCHÉMA I		OU	SCHÉMA II
		Doses ajustées à intervalles de 8 heures		Poids	Intervalles ajustés entre doses fixes
Créatinine sérique $\mu\text{mol/L}$	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	$\geq 1,17$	60 mg	80 mg	q 8 h	
125 - 170	1,15 - 0,67	30 - 60 mg	50 - 80 mg	q 12 h	
175 - 290	0,65 - 0,33	20 - 25 mg	30 - 45 mg	q 18 h	
300 - 470	0,32 - 0,17	10 - 18 mg	15 - 24 mg	q 24 h	
475 - 660	0,15 - 0,08	5 - 9 mg	7 - 12 mg	q 36 h	
≥ 670	$\leq 0,07$	2,5 - 4,5 mg	3,5 - 6 mg	q 48 h**	

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

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

**Lorsqu'on ne fait pas de dialyse.

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

Posologie en cas d'obésité modérée ou marquée :

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

Administration

La Tobramycine injectable peut être administrée par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse.

Administration intraveineuse :

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

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

Remarque : La tobramycine ne doit pas être mélangée physiquement à d'autres médicaments avant son administration, mais doit être administrée séparément, selon les voies d'administration et les posologies recommandées.

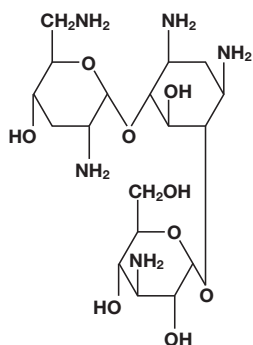
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre : Tobramycine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{37}N_5O_9$

Masse moléculaire : 467,54

Description :

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

FORME POSOLOGIQUE

Composition

Tobramycine pour injection en fioles de 1,2 g :

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

RECONSTITUTION

Solutions pour la reconstitution

Eau stérile pour injection

TABLEAU 2 : TABLEAU DE RECONSTITUTION DU GRAND FORMAT POUR PHARMACIES			
Format de la fiole	Volume à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration moyenne approximative
1,2 g de poudre (fiole grand format pour pharmacies)	30 mL	31,0 mL	40 mg/mL

Bien agiter pour dissoudre.

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

Solutés pour la perfusion IV

Soluté de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection

Soluté de chlorure de sodium à 0,9 % injectable

STABILITÉ DE LA SOLUTION

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

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

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

CONSERVATION

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

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

Les fioles grand format pour pharmacies ne contiennent aucun agent de conservation. Des précautions s'imposent pour empêcher l'introduction involontaire possible de micro-organismes au cours de la manipulation à l'hôpital.

Les fioles grand format pour pharmacies sont réservées aux hôpitaux ayant un programme reconnu en préparation de solutions intraveineuses.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La tobramycine est présentée dans les formes et formats suivants :

C300351 Tobramycine pour injection en fioles de 1,2 g : Une fiole contient du sulfate de tobramycine lyophilisé équivalent à 1,2 g de tobramycine. Les fioles grand format pour pharmacies de 50 mL sont conditionnées en boîtes de 6.

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

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

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.
Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724