

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**Tobramycine pour injection U.S.P.**

Tobramycine 1,2 g (exprimé en sulfate de tobramycine)/flacon

Antibiotique

Numéro de contrôle 094968

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de Révision:
Le 9 février 2016

*Marque déposée de Novartis Pharma Canada Inc.
SteriMax Inc. est le distributeur autorisé.

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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
DOSAGE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES DOSIFIÉES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
MICROBIOLOGIE	18
TOXICOLOGIE	20
PARTIE III: INFORMATION POUR LES CONSOMMATEURS	25
MARQUE DE FABRIQUE	25
NOM PROPRE	25
À PROPOS DE CE MÉDICAMENT	25
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	27
INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT	28
BON USAGE DE CE MÉDICAMENT	28
EFFETS SECONDAIRES ET CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE	29
COMMENT L'ENTREPOSER	30
SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES	30
POUR PLUS D'INFORMATIONS	31

TOBRAMYCINE POUR INJECTION U.S.P.

PARTIE I: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme dosifiée / Force	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	1,2 g de tobramycine (exprimé en tobramycine sulfate) en poudre par flacon d'une unite	Nil

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La 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.

La tobramycine pour injection U.S.P. est généralement active contre la plupart des souches des organismes suivants in vitro et dans des infections cliniques:

- 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 positive et coagulase négative)

La tobramycine pour injection U.S.P. 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 la tobramycine pour injection U.S.P. 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: lorsque les épreuves servant à vérifier la sensibilité aux antibiotiques montrent que l'agent pathogène est résistant à la tobramycine pour injection U.S.P., on doit recourir à une autre thérapie appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

La tobramycine pour injection U.S.P. 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 graves et précautions

Les patients traités à la tobramycine pour injection U.S.P. ou d'autres aminoglycosides doivent rester sous surveillance clinique étroite parce que ces médicaments ont un 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, neomycine, kanamycine, gentamicine et paromomycine), l'amphotéricine B, la céphaloridine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine, le 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.

La tobramycine pour injection U.S.P. ne doit pas être utilisée 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 peuvent se produire chez les humains, lorsque la tobramycine pour injection U.S.P. est administrée à des patients qui reçoivent également une anesthésie générale et/ou des agents de blocage neuromusculaire tels que la succinylcholine et la tubocurarine, ou chez les patients atteints de myasthénie ou de la maladie de Parkinson.

La tobramycine pour injection U.S.P. doit être utilisée avec prudence chez les 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 institué et, au besoin, le médicament doit être retiré.

Bien que cela ne soit pas 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:

La toxicité vestibulaire et la toxicité auditives peuvent toutes deux survenir. La détérioration du fonctionnement du huitième nerf est plus probable chez les patients qui ont des dommages rénaux préexistants, particulièrement lorsque le médicament est administré pour des périodes plus longues ou à des doses plus élevées que ce qui est recommandé.

Les patients atteints de troubles rénaux avérés ou possibles 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 initialement normale, 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 rectificatifs apportés à la posologie. (Voir tableau 1) Il peut être indiqué de suspendre le médicament.

Femmes enceintes:

L'innocuité de l'utilisation pendant la grossesse n'a pas été déterminée. Des recherches effectuées chez les animaux et chez les humains ont démontré un transfert mère-foetus 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des effets indésirables:

Néphrotoxicité:

Les changements dans 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 à 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, tinnitus, bruits dans les oreilles et perte des fréquences élevées de l'ouïe.

D'autres effets indésirables qui ont été signalés, et qui peuvent être associés au traitement à 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, le rash, 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:

La tobramycine pour injection U.S.P. ne doit pas être utilisée 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).

DOSAGE ET VOIE D'ADMINISTRATION

La tobramycine pour injection USP est destinée à l'infusion intraveineuse.

Dose recommandée et rectificatif apporté à la posologie:

Adultes: la posologie recommandée pour les patients ayant une fonction rénale normale est 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 dosages pouvant s'élever à 5 mg/kg/jour peuvent être administrés en trois ou quatre doses égales. Ce dosage doit être réduit 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, le dosage 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 (âges d'une semaine ou moins): un dosage pouvant s'élever à 4 mg/kg/jour peut être administré 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 à 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 de rectifier 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, sur la créatinine sérique ou sur la clairance de la créatinine du patient, car ces valeurs sont corrélées à la demi-vie de la tobramycine.

Doses rectifiées à intervalles de huit heures (schéma posologique I) : on trouve dans le tableau 1 un intervalle de dosages réduit comme il se doit à l'intention des patients pour qui l'azote urique 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, sur la sensibilité du pathogène, et sur des considérations au sujet du patient individuel, particulièrement sa fonction rénale.

Intervalles rectifiés 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 I: 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*

		SCHÉMA I		OU		SCHÉMA II	
FONCTION RÉNALE ⁺		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	q. 8 h	
125-170	1,15-0,67	30-60	mg	50-80	mg	q. 12 h	
175-290	0,65-0,33	20-25	mg	30-45	mg	q. 18 h	
300-470	0,32-0,17	10-18	mg	15-24	mg	q. 24 h	

475-660	0,15-0,08	5-9	mg	7-12	mg	q. 36 h
≥670	≤0,07	2,5-4,5	mg	3,5-6	mg	q. 48 h ⁺⁺

* Dans le cas d'infections pouvant être mortelles, on peut recourir à des dosages de 50% plus élevés que ceux qui sont recommandés. Le dosage doit être réduit le plus tôt possible après 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.

⁺⁺ Lorsqu'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 tobramycine. Les horaires appropriés pour le dosage, dérivés de l'un ou 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 au besoin.

Dosage 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 intraveineuse:

Remarque: la tobramycine pour injection U.S.P. ne doit pas être mélangée physiquement d'avance à d'autres médicaments. Elle doit être administrée séparément, conformément à la dose et à la voie recommandées.

La concentration de tobramycine pour injection U.S.P. en solution ne doit pas normalement dépasser 1 mg/ml, que ce soit chez les adultes ou chez les enfants. La solution doit être infusée pendant 20 à 60 minutes. Lorsqu'il est nécessaire de limiter le volume de solution infusé, une solution plus concentrée peut être utilisée; toutefois, il est important que le temps d'infusion soit supérieur à cinq minutes afin d'empêcher que des concentrations sériques excessivement élevées soient atteintes. Un contrôle de 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 flacons pharmaceutiques

Format du flacon	Volume à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration moyenne approximatif
Poudre 1,2 g (flacon pharmaceutique)	30 ml	31 ml	38,70 mg/ml

Bien agiter jusqu'à dissolution totale.

Les flacons pharmaceutiques ne sont destinés qu'à une infusion intraveineuse après dilution (par prélèvement unique pour dispensation multiple).

Solution pour infusion intraveineuse:

Injection de chlorure de sodium à 0,9%

Solution de Ringer

Solution lactate de Ringer

Concentration de solution diluée (0,2 mg – 1 mg/ml)

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 rectifiée 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 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'aminoglycosides. 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, de tinnitus, 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'aminoglycosides. Les blocages neuromusculaires, une paralysie respiratoire prolongée et une insuffisance respiratoire peuvent survenir plus fréquemment chez les patients atteints de myasthenia 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 aminoglycosides 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 électrolytique des humeurs, la clairance de la créatinine et la concentration plasmatique de la tobramycine doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce que la concentration plasmatique 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 peut être bénéfique.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action:

À l'instar des autres aminoglycosides, l'activité bactéricide de la tobramycine s'effectue par une inhibition spécifique de la synthèse normale de protéines dans les bactéries sensibles, mais présentement, on connaît très peu ce mode d'action. On croit que l'inhibition de la synthèse est causée par une action sur les ribosomes qui, à son tour, cause 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 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. 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. Le dosage pour ces patients doit donc être rectifié en conséquence (voir DOSAGE 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 infusée par intraveineuse au cours d'une période de 30 à 45 minutes

CONCENTRATION (mg/l)						
DOSE	¼ h	½ 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 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 du dosage doit être rectifié 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 dans les liquides organiques après l'administration parentérale. Les concentrations dans la bile ont généralement été faibles, ce qui suggère une excretion 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 négatifs 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, dans 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°C à 30°C. Il n'est pas nécessaire de réfrigérer la tobramycine pour injection U.S.P. Garder le produit à l'abri de la lumière.

Le flacon pharmaceutique est destiné à une dispensation multiple pour utilisation intraveineuse au moyen d'un prélèvement unique. Après reconstitution, la solution doit être délivrée et diluée pour l'utilisation dans les 8 heures. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée au bout de 8 heures.

La tobramycine pour injection U.S.P. diluée au moyen de l'une des solutions pour infusion intraveineuse énumérées dans la section. Reconstitution, dont la concentration se situe entre 1 mg/ml to 0,2 mg/ml, doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à la température ambiante, et 36 heures si elle est réfrigérée.

Instructions spéciales:

Les flacons pharmaceutiques 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.

Comme c'est le cas pour 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 les parties inutilisées.

La disponibilité du flacon pharmaceutique est limitée aux hôpitaux possédant un programme reconnu de mélange intraveineux.

FORME DOSIFIÉES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

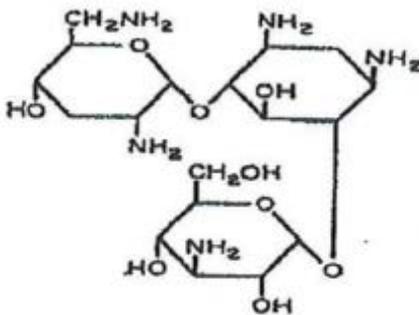
Forme dosifiée:	tobramycine 1,2 g (exprimé en sulfate) en poudre lyophilisée
Composition:	tobramycine pour injection U.S.P. Les flacons pharmaceutiques contiennent du sulfate de tobramycine sans agent de conservation. De l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutés pendant la fabrication pour rectifier le pH.
Conditionnement:	la tobramycine pour injection U.S.P. (conditionnement pharmaceutique) est conditionnée dans des flacons 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

- Nom propre: Tobramycine U.S.P.
- Nom chimique: 0-3-Amino-3-déoxy-aplha-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 de structure:



- Propriétés physicochimiques:
- Description: la tobramycine est une poudre hygroscopique blanche à blanchâtre. 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 – 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*
- *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 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 combiné à un antibiotique qui nuit à la synthèse des parois cellulaires a 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 cumulative des souches inhibées lors d'études ay 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 spécifique)	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 10⁵ 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 10µg 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. Un dosage 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 de un parmi les 20 faisant partie du groupe ayant reçu le dosage 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 SCN ont été observées. Deux animaux ont été mis à mort 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 49^e 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 pour 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 un dosage intraveineux 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 40^e 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 et 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 foetal (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 causées par le médicament étaient évidentes chez la plupart des animaux qui ont reçu l'antibiotique. Le développement foetal 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 descendance. 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 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.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE

PARTIE III: INFORMATION POUR LES COSOMMATEURS

Tobramycine pour injection U.S.P.

Le présent feuillet constitue la partie III d'une <Monographie de produit> en trois parties, publiée lorsque la vente de la tobramycine pour injection U.S.P. a été approuvée au Canada et il est conçu spécialement pour les consommateurs. Ce feuillet ne constitue qu'un sommaire qui ne vous dira pas tout ce qu'il y a à savoir au sujet de la tobramycine pour injection U.S.P. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à poser au sujet de ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Action du médicament:

La tobramycine pour injection U.S.P. est un antibiotique pour infusion intraveineuse utilisé pour le traitement des infections résistantes des voies respiratoires, du sang, des voies minaires et du système nerveux central, ainsi que des infections graves de la peau et des tissus mous.

Ce que fait ce médicament:

On croit que la tobramycine pour injection U.S.P. nuit à la synthèse normale des protéines des bactéries, ce qui les empêche de croître et de fonctionner correctement.

Quand ce médicament doit être utilisé:

La 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.

La tobramycine pour injection U.S.P. est généralement active contre la plupart des souches des organismes suivants in vitro et dans des infections cliniques:

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 positive et coagulase négative)

Quand ce médicament ne doit pas être utilisé:

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

Quels sont ses ingrédients médicamenteux:

Sulfate de tobramycine

Quels sont ses ingrédients non médicinaux importants:

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

Quelles sont ses formes dosifiées:

Chaque flacon à doses multiples contient du sulfate de tobramycine équivalent à 1,2 g de tobramycine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde graves et précautions

Les patients traités avec la tobramycine pour injection U.S.P. 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.

La tobramycine pour injection U.S.P. 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 de la tobramycine pour injection U.S.P.

Avant d'utiliser la tobramycine pour injection U.S.P., dites à votre médecin si vous (ou votre enfant) êtes atteint (ou avez déjà eu):

- Des allergies aux médicaments
- Des troubles d'audition ou d'équilibre
- Des troubles rénaux
- 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.

Votre médecin peut contrôler le niveau de tobramycine pour injection U.S.P. dans votre sang par l'entremise de tests sanguins, particulièrement si vous prenez des médicaments.

INTERACTIONS AVEC SE MÉDICAMENT

La tobramycine pour injection U.S.P. peut interagir avec d'autres médicaments. Si vous (ou votre enfant) prenez des médicaments, particulièrement les suivantes, dites-le à votre médecin:

- Des aminoglycosides (p.ex. amikacille, streptomycine, néomycine, kanamycine, gentamycine, paramomycine)
- L'amphotéricine B
- Des anesthésiques
- La céfaloridine
- La cisplatine
- Des diurétiques (surtout des diurétiques puissants)
- La polymyxine B
- La succinylcholine
- La tubocurarine
- La vancomycine
- La viomycine

BON USAGE DE CE MÉDICAMENT

La tobramycine pour injection USP est destinée à l'nfusion intraveineuse seulement.

Dose habituelle:

La quantité d'antibiotique que vous (ou votre enfant) recevrez sera établie par votre professionnel de la santé. Elle dépend de plusieurs facteurs, notamment votre âge, votre poids, le type d'infection dont vous souffrez, et toue antécédent d'affection.

Vous pouvez recevoir la tobramycine pour injection U.S.P. 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 CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE

Vous ressentirez peut-être des effets secondaires à la suite de l'utilisation de la tobramycine pour injection U.S.P., notamment:

- La diarrhée
- La fièvre
- Des maux de tête
- De l'urticaire
- Des démangeaisons ou des irritations de la peau
- Des nausées
- Le rash
- Une réaction sur le site d'injection
- La fatigue
- Des vomissements

Si vous remarquez l'un de ces signes, dites-le à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET CONDUITE À TENIR S'ILS SE PRODUISENT

Symptôme / Effet		Parler à votre médecin ou votre pharmacien		Arrêter de prendre le médicament et appeler votre médecin ou votre pharmacien
		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 produire lorsqu'on vous administre le médicament ou ils peuvent apparaître plusieurs semaines après la fin du traitement. Si vous ressentez 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 type pendant que vous prenez la tobramycine pour injection U.S.P., communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT L'ENTREPOSER

La tobramycine pour injection U.S.P. en poudre doit être entreposée à la température de la pièce (entre 15 et 30°C). Gardez-la à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser le produit si la solution est trouble ou décolorée, si elle fuit ou si elle contient des particules (précipité).

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Pour contrôler l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et imprévus des médicaments. Si vous croyez avoir subi une réaction grave imprévue à ce médicament, vous pouvez en avvertir Santé Canada comme suit:

Téléphone sans frais 1-866-234-2345

Télécopieur sans frais 1-866-678-6789

Courriel: cadmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier:

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé

Direction des produits de santé commercialisés

Tunney's Pasture, AL 070IC

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Remarque : *avant de communiquer avec Santé Canada, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Le présent document, en plus de la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, peut être obtenu en communiquant avec SteriMax Inc., le promoteur, au:

1-800-881-3550

SteriMax Inc

2770 Portland Drive,

Oakville, ON

L6H 6R4

Ce feuillet a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision: Le 9 février 2016