

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

**Pr Streptomycine pour injection, U.S.P.**

Poudre pour solution

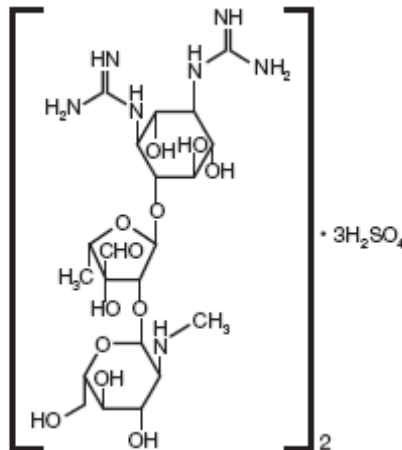
Antibiotique aminoglycosidique

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

Date de Révision:  
Le 8 février 2016

## ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La streptomycine est un aminoglycosidique soluble dans l'eau dérivé du *Streptomyces griseus*. Elle est commercialisée comme sel de sulfate de streptomycine. Le nom chimique du sulfate de streptomycine est le suivant: D-Streptamine, 0-2-déoxy-2-(méthylamino)- $\alpha$ -L-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-0-5-déoxy-3-C-formyl- $\alpha$ -L-lyxofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-bis(aminoiminométhyl)-Sulfate(2:3) (sel). La formule moléculaire du sulfate de streptomycine est  $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$  et le poids moléculaire est de 1 457,41. Elle possède la formule développée suivante:



Le sulfate de streptomycine, équivalent à une fiole d'un gramme de streptomycine, est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile non pyrogène pour une utilisation intramusculaire après reconstitution. Après reconstitution, la gamme de pH de la streptomycine pour injection stérile U.S.P. devrait se situer entre 4,5 et 7 dans une solution contenant 200 mg d'activité de streptomycine par mL.

Chaque fiole contient du sulfate de streptomycine U.S.P. équivalent à 1 g de streptomycine.

### **Pharmacologie:**

Aux doses recommandées, la streptomycine est efficace sur les souches sensibles de nombreuses bactéries Gram+ et Gram– ainsi que sur *M. tuberculosis*. On a démontré qu'administré seul, cet antibiotique entraîne rapidement l'apparition d'une résistance bactérienne. Par conséquent, pour le traitement de la tuberculose, il est recommandé de l'associer à d'autres antituberculeux.

### **Pharmacocinétique:**

Prise par voie orale, la streptomycine n'est pas absorbée par le tube digestif. Par conséquent, pour obtenir un effet général, il faut l'administrer par voie parentérale.

Après l'injection intramusculaire de 1 g de médicament, on obtient une concentration sérique maximale de 25 à 50 µg/mL en 1 heure. La concentration diminue ensuite lentement d'environ 50%, après 5 à 6 heures. On observe une concentration notable du médicament dans tous les tissus à l'exception du cerveau. On a décelé des quantités importantes de médicament dans le liquide pleural et dans les cavernes tuberculeuses. La streptomycine traverse le

placenta et atteint dans le cordon ombilical une concentration sérique similaire à celle que l'on trouve chez la mère. De petites quantités de médicament sont excrétées dans le lait maternel, dans la salive et dans la sueur.

La streptomycine est rapidement excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, 29 à 89% d'une dose unique de 600 mg est excrétée en l'espace de 24 heures. Toute baisse de l'activité glomérulaire entraîne une baisse de l'excrétion du médicament et une hausse concomitante des concentrations sériques et tissulaires.

### **Antibiogrammes:**

Quand on se sert de la technique de Kirby-Bauer, dite méthode des disques, un disque imprégné de 10 µg de streptomycine devrait produire une zone d'inhibition supérieure à 15 mm de la croissance des souches bactériennes qui sont sensibles à la streptomycine.

## **INDICATIONS**

La streptomycine est indiquée dans le traitement de personnes atteintes d'infections modérées à graves causées par des souches de micro-organismes sensibles dans les maladies mentionnées ci-dessous:

1. *Mycobacterium tuberculosis*: La streptomycine est indiquée pour traiter la tuberculose sous toutes ses formes, à la condition que le micro-organisme en cause y soit sensible. Elle doit toujours être associée à d'autres antituberculeux.

Une association médicamenteuse courante se compose de streptomycine, d'acide para-amino-salicylique et d'isoniazide. Toutefois, cette association est efficace seulement quand le micro-organisme en cause est sensible aux médicaments de l'association.

2. *Infections non tuberculeuses* : Dans les infections non tuberculeuses graves, on devrait avoir recours à la streptomycine seulement quand le micro-organisme infectant s'y est révélé sensible, dans le cadre d'études de sensibilité in vitro, et que les agents thérapeutiques comportant moins de risques sont inefficaces ou contre-indiqués.

- a. *Pasteurella pestis* (peste)
- b. *Pasteurella tularensis* (tularémie)
- c. *Brucella*
- d. *Donovania granulomatis* (donovaniose ou granulome inguinal)
- e. *H. ducreyi* (chancre mou)

- f. *H. influenzae* (dans les infections de l'appareil respiratoire, de l'endocardie ou des méninges, en association avec un autre antibactérien)
- g. *K. pneumoniae* quand il cause une pneumonie (en association avec un autre antibactérien)
- h. *E. coli*, *Proteus*, *A. aerogenes*, *K. pneumoniae* et *Streptococcus faecalis* quand ils causent une infection urinaire
- i. *Strept. Viridans* et *Strept. Faecalis* (dans les endocardites; on doit alors l'associer à la pénicilline)
- j. Dans les bactériémies à bacilles Gram- (en association avec un autre antibactérien)

**À NOTER:** On recommande de limiter l'administration de la streptomycine aux traitements des infections causées par des bactéries qui se sont révélées sensibles à ce médicament tout en étant réfractaires aux agents comportant un potentiel toxique moindre.

### **CONTRE-INDICATIONS**

La streptomycine est contre-indiquée chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité ou subi un effet toxique après avoir pris ce médicament.

## **MISE EN GARDE**

ON RECOMMANDE DE FAIRE PREUVE D'UNE TRÈS GRANDE PRUDENCE CHEZ LES PERSONNES QUI PRÉSENTENT UNE ATTEINTE DU HUITIÈME NERF CRÂNIEN. LE RISQUE DE RÉACTIONS NEUROTOXIQUES GRAVES AUGMENTE CONSIDÉRABLEMENT CHEZ LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT UNE ATTEINTE DE LA FONCTION RÉNALE OU UNE URÉMIE EXTRA-RÉNALE. CES RÉACTIONS COMPRENNENT DES LÉSIONS DES NERFS AUDITIFS ET OPTIQUES. UNE POLYNÉVRITE, UNE ARACHNOÏDITE ET UNE ENCÉPHALOPATHIE. ON RECOMMANDE DONC D'ÉVALUER SOIGNEUSEMENT LA FONCTION RÉNALE ET DE RÉDUIRE LA POSOLOGIE CHEZ LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT UNE ATTEINTE RÉNALE OU QUI FONT UNE RÉTENTION AZOTÉE. CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE ATTEINTE RÉNALE, LA CONCENTRATION SÉRIQUE MAXIMALE NE DEVRAIT PAS DÉPASSER 20 À 25 µg/mL.

ON DOIT ÉVITER D'ADMINISTRER UN AUTRE MÉDICAMENT NEUROTOXIQUE OU NÉPHROTOXIQUE AVEC LE SULFATE DE STREPTOMYCINE, QUE CE SOIT DE FAÇON CONCOMINANTE OU SÉQUENTIELLE, PARTICULIÈREMENT DANS LE CAS DE LA NÉOMYCINE, DE LA KANAMYCINE, DE LA GENTAMICINE, DE LA CÉPHALORIDINE, DE LA PAROMOMYCINE, DE LA VIOMYCINE, DE LA POLYMYXINE B, DE LA COLISTINE ET DE LA TOBRAMYCINE.

LA NEUROTOXICITÉ DE LA STREPTOMYCINE PEUT SE SOLDER PAR UNE PARALYSIE RESPIRATOIRE DUE À UN BLOCAGE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE, PARTICULIÈREMENT QUAND IL EST ADMINISTRÉ PEU DE TEMPS APRÈS UNE ANESTHÉSIE ET L'ADMINISTRATION D'UN MYORELAXANT.

ON DEVRAIT RÉSERVER L'ADMINISTRATION PARENTÉRALE DE LA STREPTOMYCINE AUX PATIENTS POUR QUI LES SERVICES D'ANALYSE DE LABORATOIRE SONT FACILEMENT ACCESSIBLES ET QUE L'ON PEUT SURVEILLER ÉTROITEMENT.

**Ototoxicité:**

Il peut arriver assez souvent que la streptomycine altère la branche vestibulaire du nerf auditif, ce qui entraîne des nausées, des vomissements et des vertiges de forte intensité. La fréquence de cet effet est directement proportionnelle à la durée du traitement et à la dose. Un âge avancé et une dysfonction rénale prédisposent les sujets à cet effet ototoxique. Habituellement, l'arrêt du médicament entraîne graduellement la disparition totale des symptômes. On a rapporté des cas de surdité après un traitement prolongé. Toutefois, l'effet ototoxique sur la branche auditive du huitième nerf crânien est rare et il est habituellement précédé de symptômes vestibulaires. Quand elle est importante, la perte de l'audition est généralement permanente.



### **Administration à la femme enceinte :**

On ne devrait administrer de la streptomycine aux femmes enceintes que dans les cas où les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques possibles pour la mère et pour le fœtus. Étant donné que la streptomycine traverse facilement la barrière placentaire, il importe de faire preuve de prudence, afin de prévenir tout effet ototoxique chez le fœtus.

### **PRÉCAUTIONS**

Lors d'un traitement prolongé à la streptomycine, il est recommandé d'explorer la fonction vestibulaire au départ et de façon périodique, par preuve calorique et par audiométrie. La présence d'acouphènes ou de vrombissements ou une sensation de plénitude dans les oreilles constituent autant d'indications pour une audiométrie et éventuellement, l'arrêt du traitement à la streptomycine. (Voir la section sur les **EFFETS INDÉSIRABLES**.)

Le personnel qui manipule la streptomycine ou qui injecte ce médicament aux malades doit prendre les précautions nécessaires, afin d'éviter toute réaction allergique cutanée.

Comme c'est le cas pour tout médicament pour injection intramusculaire, on doit injecter le sulfate de streptomycine en profondeur dans un muscle assez volumineux. CHEZ L'ADULTE: Le quadrant supéro-extrême de la fesse (c.-à-d.

le grand fessier) ou encore la face latérale de la cuisse à mi-hauteur conviennent le mieux. CHEZ L'ENFANT: On recommande de faire l'injection intramusculaire de préférence dans un muscle de la face latérale de la cuisse à mi-hauteur. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, on recommande d'injecter ce médicament seulement quand c'est vraiment nécessaire, en périphérie du quadrant supéro-externede la région fessière, afin de minimiser autant que possible les risques d'atteinte du nerf sciatique.

On ne devrait faire l'injection dans le muscle deltoïde que chez les sujets ayant une bonne musculature, comme c'est le cas chez certains adultes et chez certains adolescents, tout en prenant bien soin d'éviter de léser le nerf radical. On déconseille de faire des injections intramusculaires dans la partie inférieure ou la médiane du bras. Comme pour toute injection intramusculaire, on doit d'abord pratiquer une aspiration avec la seringue, afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

On recommande de faire alterner les points d'injection; par ailleurs, on déconseille d'administrer des solutions dont la concentration est supérieure à 500 mg/mL.

Il convient parfois d'administrer des doses plus fortes de streptomycine ou un traitement prolongé dans les cas d'infection plus grave ou d'atteinte fulminante (endocardite et méningite etc.). Dans un tel cas le médecin devrait toujours prendre les mesures qui s'imposent pour déceler immédiatement tous signes ou symptômes de toxicité associés à la streptomycine.

On a déjà signalé des altérations de la fonction rénale causée par la streptomycine. Depuis, la purification du médicament a minimisé cet effet indésirable. En présence d'une insuffisance rénale, on doit toutefois faire preuve d'une très grande prudence au cours d'un traitement à la streptomycine. Étant donné que chez les patients en urémie grave, une seule dose de médicament peut produire une concentration sanguine assez élevée durant plusieurs jours, la streptomycine peut avoir un effet ototoxique cumulatif. Quand on doit administrer la streptomycine de façon prolongée, on peut alcaliniser l'urine du patient, afin de minimiser ou même de prévenir toute irritation rénale.

On a observé un effet dépresseur sur le système nerveux central, qui se caractérisait par un état de stupeur et de flaccidité qui a abouti parfois à un état de coma avec insuffisance respiratoire, chez de très jeunes enfants qui avaient reçu des doses de streptomycine nettement au-dessus de la posologie recommandée. Par conséquent, on ne doit pas dépasser la dose recommandée de streptomycine chez les nourrissons. Quand on soupçonne une syphilis concomitante lors du traitement d'une maladie vénérienne comme le granulome inguinal et le chancre mou, il est recommandé de demander les examens de laboratoires appropriés, tels que l'examen sur fond noir, avant d'amorcer le traitement. Par la suite, on devrait demander des analyses sériques mensuelles pendant au moins 4 mois.

Comme pour les autres antibiotiques, l'administration de ce médicament peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris des

champignons. En présence d'une surinfection, il est recommandé d'établir un traitement approprié.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables suivants sont fréquents : effets ototoxiques nausées, vomissements et vertige, paresthésie du visage, éruption cutanée, fièvre, urticaire, angioedème (oedème de Quincke) et éosinophilie.

Les effets indésirables suivants sont moins fréquents : surdité, dermatite exfoliative, anaphylaxie, urémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie, anémie hémolytique, faiblesse musculaire et amblyopie.

L'atteinte vestibulaire causée par la streptomycine après administration parentérale est cumulative et proportionnelle à la dose quotidienne totale. Quand on administre une dose de 1,8 à 2,0 g/jour, un fort pourcentage de patients présente de tels symptômes en l'espace de 4 semaines, plus particulièrement les personnes âgées et les patients atteints d'une insuffisance rénale. Par conséquent, on recommande d'effectuer une épreuve calorique et une audiométrie avant, durant et après un traitement intensif à la streptomycine, afin de pouvoir déceler l'apparition de toute lésion vestibulaire ou de toute atteinte de l'audition.

Les symptômes d'atteinte vestibulaire se manifestent habituellement de façon précoce. Quand ils sont décelés assez tôt, ils disparaissent avec l'arrêt du traitement. Généralement, les principaux symptômes vestibulaires disparaissent

en 2 ou 3 mois, à l'exception d'une certaine difficulté à marcher dans l'obscurité ou sur un sol très accidenté.

En présence d'effets indésirables, il revient au médecin de décider s'il convient de mettre fin au traitement.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Ce médicament s'administre uniquement par voie intramusculaire.

1. Tuberculose : Pour toutes les formes de la maladie causée par un micro-organisme que l'on sait ou que l'on croit sensible à ce médicament.  
*Chez l'adulte, en association médicamenteuse* : streptomycine – 1 g par jour avec 5 g d'acide para-amino-salicylique, 3 f. p. j. et 200 à 300 mg d'isoniazide par jour. Chez les patients âgés, on recommande d'administrer une plus faible dose de streptomycine en fonction de l'âge, de la fonction rénale et de l'état de fonctionnement du VIII<sup>e</sup> nerf. En dernier recours, on devrait mettre fin au traitement par la streptomycine ou en réduire la dose à 1 g, 2 ou 3 fois par semaine. On mettra fin à un traitement par la streptomycine dès l'apparition de symptômes de toxicité, quand on redoute l'apparition de tels symptômes, quand les micro-organismes infectants deviennent résistants ou encore, une fois que l'on a obtenu l'effet thérapeutique voulu. La durée totale du traitement antituberculeux est de 1 an au minimum; cependant, les indications

d'abandon du traitement par la streptomycine décrite ci-dessus peuvent survenir n'importe quand.

2. Tularémie: 1 à 2 g par jour en doses fractionnées durant 7 à 10 jours jusqu'à ce que le patient n'ait plus de fièvre pendant 5 à 7 jours.
3. Peste: 2 à 4 g par jour en doses fractionnées jusqu'à ce que le patient n'ait plus de fièvre pendant au moins 3 jours.
4. a. Endocardite bactérienne : Dans les endocardites à streptocoques de type alpha ou non hémolytiques, qui sont sensibles à la pénicilline (c'est-à-dire à 0,1 µg ou moins de pénicilline par mL), on peut administrer de la streptomycine en concomitance avec de la pénicilline pour un traitement d'une durée de 2 semaines. La posologie de la streptomycine est de 1 g, 2 f. p. j., pendant la première semaine, suivie de 0,5 g, 2 f. p. j., pendant la deuxième semaine. Si le patient a plus de 60 ans, on recommande une posologie de 0,5 g, 2 f. p. j., pendant 2 semaines.  
b. Endocardite entérococcique : On administrera la streptomycine à raison de 1 g, 2 f. p. j. pendant 2 semaines et de 0,5 g, 2 f. p. j. pendant 4 semaines en concomitance avec de la pénicilline. L'apparition d'une ototoxicité peut nécessiter l'arrêt du traitement à la streptomycine avant la fin du traitement de 6 semaines.

5. En association avec d'autres médicaments auxquels le micro-organisme infectant est sensible, la streptomycine est alors considérée comme un médicament de deuxième choix : les bactériémies, les méningites et les pneumonies à bacilles Gram–, la brucellose, le granulome inguinal, le chancre mou et les infections urinaires.

*Chez l'adulte*

- a. En cas d'infections graves et fulminantes; 2 à 4 g par jour, administrés par voie intramusculaire en doses fractionnées toutes les 6 à 12 heures
- b. En cas d'infections moins grave causées par des micro-organismes très sensibles: 1 à 2 g par jour.

*Chez l'enfant*

20 à 40 mg par kg de poids (8 à 20 mg par livre), par jour en doses fractionnées, toutes les 6 à 12 heures. (Chez l'enfant, on doit prendre bien soin de ne pas dépasser la dose recommandée).

La poudre sèche lyophilisée se dissout lors de l'ajout d'eau pour injection U.S.P. en quantité suffisante pour obtenir la concentration souhaitée, comme indiqué dans le tableau qui suit:

| <b>Conc. approximative mg/mL</b> | <b>Volume (mL) du diluant</b> |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 200                              | 4,2                           |
| 250                              | 3,2                           |
| 400                              | 1,8                           |

La solution stérile reconstituée devrait être entreposée à l'abri de la lumière. La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai de 24 heures et tout restant de solution devra être jeté.

## **PRÉSENTATION**

La streptomycine pour injection U.S.P. est présentée dans des fioles contenant du sulfate de streptomycine équivalent à un gramme d'activité de streptomycine base par fiole.

Entreposer la poudre sèche à une température ambiante contrôlée située entre 15 °C et 30 °C.

### **SteriMax Inc.**

2770 Portland Drive,

Oakville, ON

L6H 6R4

[www.sterimaxinc.com](http://www.sterimaxinc.com) – 1-800-881-3500