FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sulfato de estreptomicina Reig Jofre 1 g polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de estreptomicina (como sulfato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sulfato de estreptomicina Reig Jofre está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 1 mes:

- Tratamiento de la tuberculosis multirresistente (asociado a otros fármacos antituberculosos).
- Brucelosis, en combinación con otros antimicrobianos.
- Peste.
- Tularemia.
- Tratamiento alternativo de la endocarditis por enterococos (en asociación con otros antimicrobianos).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

- Tuberculosis, tularemia, brucelosis y endocarditis: 15 mg/kg (máximo 1g) al día, que se puede repartir en 2 administraciones equivalentes cada 12 horas.
- Peste: 30 mg/kg (máximo 2g) al día, repartido en 2 administraciones equivalentes cada 12 horas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lactantes mayores de 1 mes, niños y adolescentes:

- Tuberculosis, tularemia, brucelosis y endocarditis: 20-40 mg/kg (máximo 1g) al día, repartido en 2-4 administraciones equivalentes cada 6-12 horas.
- Peste: 30 mg/kg (máximo 1g) al día, repartido en 2 administraciones equivalentes cada 12 horas.

Insuficiencia renal

En pacientes con disminución de la función renal, se recomienda ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina, modificando el intervalo entre dosis:

- > 50 ml/minuto: no es necesario ajuste de dosis.
- 10-50 ml/minuto: administrar la dosis normal cada 1-2 días.
- <10 ml/minuto: administrar la dosis normal cada 3-4 días.

Forma de administración

Vía intramuscular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a aminoglucósidos en general, ya que existe evidencia de alergia cruzada entre todos ellos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En el caso que el paciente experimente algún episodio intenso de sordera, hematuria, respiración dificultosa, aumento o descenso de la frecuencia de micción o del volumen de orina, debilidad muscular y/o aumento de la sed, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente.

Nefrotoxidad

La estreptomicina es nefrotóxica y puede observarse restricción de la filtración glomerular, que suele ser reversible. Los factores de riesgo más importantes son una dosis total elevada, duración prolongada de tratamiento y niveles séricos elevados (niveles mínimos altos); además, otros factores de riesgo potenciales son la edad, la hipovolemia y el shock. Los signos clínicos de daño renal son: proteinuria, cilindruria, hematuria, oliguria, aumento de las concentraciones séricas de creatinina y urea. En casos aislados, puede producirse insuficiencia renal aguda. (Ver también sección 4.8).

Ototoxicidad

La estreptomicina es neurotóxica y puede afectar al VIII par craneal (especialmente en su rama vestibular), dando lugar a náuseas, vómitos, vértigo y sordera. La incidencia de estos efectos secundarios es proporcional a la duración del tratamiento y la dosis total administrada, siendo aún mayor en pacientes de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

edad avanzada o con insuficiencia renal. Por esta razón, deberá monitorizarse la función auditiva y vestibular en pacientes sometidos a tratamientos prolongados.

Neurotoxicidad

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes (como *miastenia gravis* o enfermedad de Parkinson*)*, debido a que la estreptomicina puede empeorar la debilidad muscular como consecuencia de la competición con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

Se ha informado de casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria por la administración de aminoglucósidos a pacientes que han recibido relajantes musculares de tipo *curare* durante la anestesia, por lo que se debe observar cuidadosamente a estos pacientes (ver sección 4.8).

Interferencia con pruebas analíticas

La estreptomicina puede producir incrementos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, como consecuencia de su toxicidad intrínseca: nitrógeno ureico, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y lactato deshidrogenasa. Puede causar también descensos en valores fisiológicos analíticos como sodio, potasio, magnesio y calcio.

Monitorización de niveles plasmáticos

Siempre que sea posible, es recomendable determinar las concentraciones de estreptomicina en suero (tanto las concentraciones séricas mínimas como las máximas), para asegurar niveles adecuados. Deben evitarse concentraciones máximas (60 minutos después de la administración intramuscular) superiores a 20-35 µg/ml y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) superiores a 10 µg/ml.

La heparina inhibe a los aminoglucósidos, por lo que no deben utilizarse tubos heparinizados para la recogida de muestras para la determinación de los niveles séricos de aminoglucósidos. Este fenómeno no tiene importancia in vivo si el paciente se encuentra en tratamiento con heparina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse el empleo simultáneo o secuencial con medicamentos que potencien los efectos neuro o nefrotóxicos de la estreptomicina, tales como cisplatino, ciclosporina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, paromomicina, capreomicina, anfotericina B, polimixina B, colistina o vancomicina. Los aminoglucósidos pueden aumentar el efecto dañino para los riñones de anestésicos inhalados como el metoxiflurano. Cuando se usan estos fármacos al mismo tiempo, es posible que se produzcan nefropatías extremadamente graves.

Los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos, incluyendo la estreptomicina, son potenciados por la administración concomitante de furosemida, manitol y, posiblemente, otros diuréticos. Existe el riesgo de enmascaramiento de signos de toxicidad vestibular con la administración concomitante de antivertiginosos.

Existen estudios que reflejan una potenciación de los efectos miorrelajantes, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora. De este modo, la actividad de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos se ve reforzada por el éter y los relajantes musculares, por lo que se debe informar al anestesista sobre el uso de aminoglucósidos antes de un procedimiento quirúrgico. Si se administra estreptomicina durante o inmediatamente después de la cirugía, el bloqueo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

neuromuscular puede intensificarse y prolongarse si se utilizan relajantes musculares no despolarizantes. Estas interacciones pueden causar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria. Debido al aumento del riesgo, estos pacientes deben ser controlados con especial cuidado. La inyección con cloruro de calcio puede revertir el bloqueo neuromuscular debido a los aminoglucósidos.

La interacción con fármacos que potencialmente puedan alterar el tono muscular (anestésicos, bloqueantes neuromusculares, analgésicos opiáceos) pueden provocar apnea, siendo más susceptibles los pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Estas dos últimas condiciones pueden ser acentuadas por el uso de diuréticos, por lo que también podrían desencadenar estos efectos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La estreptomicina atraviesa la barrera placentaria. Su administración puede causar daños en el feto, entre los que destaca la ototoxicidad.

No se recomienda el uso de estreptomicina durante el embarazo. A pesar de ello, podría estar justificado, en ausencia de otras alternativas, en infecciones muy graves y bajo un riguroso control clínico.

Lactancia

La estreptomicina se excreta en la leche materna.

No se recomienda el uso de este medicamento durante el periodo de lactancia, ya que no se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Fertilidad

No se han realizado estudios para investigar el efecto de la estreptomicina sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre la influencia de la estreptomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos pueden afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas, tales como reacciones alérgicas, visión borrosa, sordera o vértigo.

4.8. Reacciones adversas

Clasificación de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas comunicadas tras la comercialización según la clasificación de órganos del Sistema MedDRA. La frecuencia se define como:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)
Muy raras (< 1/10.000)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)					
Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y sistema linfático					
			Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico					
				Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
		Apetito disminuido			
Trastornos del sistema nervioso					
	Trastorno del equilibrio	Mareo, ataxia, cefalea, letargia, parestesia, neuritis óptica, nistagmo	Bloqueo neuromuscular, neuropatía periférica, encefalopatía		
Trastornos oculares					
		Visión borrosa			
Trastornos del oído y del laberinto					
	Sordera, acúfenos				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
			Depresión respiratoria		
Trastornos gastrointestinales					
		Náuseas, vómitos, estomatitis			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		Erupción, urticaria			
Trastornos renales y urinarios					
Insuficiencia renal, proteinuria, hematuria, necrosis tubular renal					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
		Dolor en la zona de inyección	Fiebre		
Exploraciones complementarias					
Urea en sangre elevada			Transaminasa elevada		

En el caso que el paciente experimente algún episodio intenso de sordera, hematuria, respiración dificultosa, aumento o descenso de la frecuencia de micción o del volumen de orina, debilidad muscular y/o aumento de la sed, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La estreptomicina tiene una ventana terapéutica estrecha. En caso de acumulación (como, por ejemplo, en casos de insuficiencia renal), pueden producirse daños renales y/o daños en el nervio vestibulococlear. Los síntomas más característicos de la sobredosificación de aminoglucósidos es la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria.

En caso de presentarse una reacción tóxica por sobredosificación o acumulación, la diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden favorecer la eliminación del antibiótico. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podrían agravar el proceso de insuficiencia renal.

En caso de que se produjese una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá el tratamiento y se administrará al paciente el tratamiento específico adecuado a la naturaleza e intensidad de la misma (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina...).

En caso de bloqueo neuromuscular (ver sección 4.5), se recomienda la administración de cloruro de calcio y respiración artificial, si resulta necesario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos
Código ATC: J01GA01

Mecanismo de acción

La estreptomicina es un antibiótico bactericida. Al igual que el resto de los aminoglucósidos, es transportada de forma activa a través de la membrana bacteriana, en cuyo interior se une irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, produciendo un complejo de iniciación de carácter no funcional e interfiriendo así con el complejo de iniciación entre el ARN mensajero y la subunidad 30S. Esto da lugar a la producción de proteínas no funcionales, la separación de los polirribosomas y su incapacidad de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de la membrana citoplasmática y con ello se produce la muerte celular.

La estreptomicina se utiliza principalmente para tratar infecciones por bacterias aerobias Gram negativas, aunque puede ser eficaz también frente a determinadas bacterias Gram positivas y micobacterias. Debido a su mecanismo de entrada dependiente de oxígeno, la estreptomicina no es activa frente a anaerobios.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a aminoglucósidos puede deberse a distintos mecanismos:

- Modificación de la estructura del antibiótico por acción de enzimas bacterianas (acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas), evitando su unión al ribosoma.
- Disminución de la concentración intracelular del aminoglucósido por reducción de la permeabilidad o por acción de bombas de expulsión activa.
- Modificación de las proteínas del ribosoma bacteriano, disminuyendo su afinidad por el antibiótico. Este mecanismo es especialmente trascendente en la resistencia a estreptomicina en micobacterias.
- Metilación del ARNr 16S por efecto de una metilasa codificada por un gen plasmídico, disminuyendo su afinidad por el antibiótico.
- Alteración de la cadena de transporte electrónico como consecuencia de mutaciones cromosómicas, originando un bajo potencial transmembrana.

La aparición de resistencia durante el tratamiento es infrecuente.

Puntos de corte

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para estreptomicina han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y se enumeran en el siguiente enlace:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Los aminoglucósidos muestran un efecto antibacteriano dependiente de la concentración.
La estreptomicina y otros aminoglucósidos muestran un claro efecto postantibiótico *in vitro* e *in vivo* en la mayoría de los modelos experimentales de infección. Por lo tanto, siempre que se administren dosis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

suficientemente altas, estos fármacos son eficaces contra las infecciones por muchos microorganismos sensibles, incluso si la concentración en el plasma y los tejidos permanece por debajo de la CIM durante parte del intervalo de dosificación. El efecto post-antibiótico permite prolongar el intervalo de dosificación sin perder la eficacia contra la mayoría de los bacilos Gram negativos.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable información local sobre resistencia, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar consejo experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable.

Especies generalmente sensibles
Gram negativos aerobios
Brucella sp. *Francisella* sp. *Yersinia* sp.
Otros microorganismos
Mycobacterium africanum *Mycobacterium bovis* *Mycobacterium tuberculosis*

Especies donde la resistencia adquirida puede plantear un problema de uso
Gram-negativos aerobios
Pasteurella sp.

Especies naturalmente resistentes
Gram-positivos aerobios
Enterococcus sp.* *Streptococcus* sp.*
Anaerobios
Todas las especies anaerobias son intrínsecamente resistentes.
Otros microorganismos
Micobacterias atípicas.

*Resistencia intrínseca de bajo nivel. En algunas indicaciones, la estreptomicina puede utilizarse en combinación con otros antibióticos, en particular con betalactámicos (sepsis, endocarditis). Sin embargo, la sinergia se suprime cuando las especies implicadas muestran un alto nivel de resistencia adquirida a la estreptomicina

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La estreptomicina tiene una buena biodisponibilidad por vía intramuscular, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 1 h.

Distribución

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se distribuye rápidamente en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, incluyendo el líquido pleural, cavidades tuberculosas y tejidos caseosos. En bajas concentraciones, se distribuye en el sudor y la saliva. No penetra el tejido ocular.

Se distribuye en concentraciones muy bajas en el líquido cefalorraquídeo, incluso en pacientes con meningitis.

Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche.

Eliminación

La vía principal de eliminación es la vía renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

La solución de estreptomicina debe ser administrada de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclada con otros fármacos por riesgo de precipitación. Administrar en caso necesario en soluciones separadas.

6.3. Periodo de validez

48 meses.
Después de la reconstitución debe usarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 1 vial de 10 ml (vidrio de tipo I) con tapón (bromobutilo) y precinto de seguridad flip-off.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la correcta administración

Debe ser reconstituido antes de su uso.

Para inyección intramuscular, disolver 1 g de estreptomicina en 3 ml de agua para preparaciones inyectables.
La solución reconstituida es amarillenta. Se puede producir un aumento de la intensidad del color sin afectar a la potencia del fármaco. Debe examinarse la solución antes de inyectarla por si presentase partículas o turbidez. Si se observan partículas extrañas se desechará la solución.

No administrar más de 1 gramo en el mismo lugar. En el caso de que se necesite administrar más de 1g la dosis debe repetirse en dos masas musculares diferentes.

La dosis y pauta de administración utilizada es en función de la edad y peso del paciente, así como la gravedad de la infección. La solución no debe mezclarse con soluciones que contengan otros antibióticos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

16.129

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/09/1951
Fecha de renovación de la autorización: 01/10/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS