

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju
(NCPC International Corp.), TB296

WHOPAR dio 4

Siječanj 2018.

SAŽETAK KARAKTERISTIKA PROIZVODA

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju
(NCPC International Corp.), TB296

WHOPAR dio 4

Siječanj 2018.

1. NAZIV LIJEKA

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju¹

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka staklena bočica sadrži streptomycin sulfat, što odgovara 1 g streptomicina (baza)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za injekciju.

Bočice koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju indiciran je u kombinaciji s drugim antituberkuloznim lijekovima za liječenje tuberkuloze uzrokovane sojevima *Mycobacterium tuberculosis* osjetljivim na streptomycin. Injekcija streptomicina indicirana je kao antimikobakterijski lijek druge linije kada se lijekovi prve linije ne mogu koristiti zbog rezistencije ili intolerancije. Streptomycin treba koristiti samo kada se ne mogu koristiti drugi injekcijski lijekovi druge linije, aminoglikozidi ili kapreomicin.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za liječenje tuberkuloze, npr. smjernice WHO-a, uključujući:

- Priručnik uz smjernice WHO-a za programsko liječenje bolesti otpornih na lijekove tuberkuloza. WHO, 2014.
- Smjernice WHO-a za liječenje tuberkuloze otporne na lijekove. WHO, ažuriranje iz 2016.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena doza je 15 mg/kg jednom dnevno tijekom 5-7 dana u tjednu do maksimalne dnevne doze od 1 g. Pacijenti tjelesne težine manje od 50 kg možda neće podnijeti doze veće od 500-750 mg dnevno.

Pretilo osobe

Izrazito pretilo osobe trebaju imati prilagođenu dozu zbog smanjene distribucije izvanstanične tekućine u masnom tkivu. Doziranje na temelju stvarne težine dat će supraterapeutske koncentracije.

Za doziranje koristite prilagođenu težinu kako slijedi: Idealna tjelesna težina +40% viška težine.

- Idealna tjelesna težina (muškarci): 50 kg plus 2,3 kg/inč preko 1,5 m
- Idealna tjelesna težina (žene): 45 kg plus 2,3 kg/inč preko 1,5 m

Jedan inč = 2,5 cm, 5 stopa = 152 cm.

¹ Trgovačka imena nisu prethodno kvalificirana od strane WHO-a. To je odgovornost nacionalnog regulatornog tijela za lijekove (NMRA). U cijelom WHOPAR-u zaštićeno ime navedeno je samo kao primjer.

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju
(NCPC International Corp.), TB296

WHOPAR dio 4

Siječanj 2018.

Odrasli stariji od 59 godina

Pacijenti stariji od 59 godina možda neće moći podnijeti više od 500–750 mg dnevno, stoga je preporučena doza za pacijente u ovoj dobnoj skupini 10 mg/kg/doza (maksimalno 750 mg) 5-7 puta tjedno ili 2-3 puta tjedno nakon početnog razdoblja. Alternativno, doza može biti 15 mg/kg/doza 3 puta tjedno.

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Dozu treba smanjiti i kod osoba s oštećenjem bubrega, kod kojih treba pratiti koncentraciju lijeka u plazmi. Preporučena doza i učestalost primjene za bolesnike s klirensom kreatinina <30 ml/min ili za bolesnike na hemodijalizi iznosi 12–15 mg/kg/doza dva ili tri puta tjedno (ne dnevno).

Oprez je potreban kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije zbog povećanog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti. Ako su na dijalizi, dozu treba primijeniti nakon dijalize.

Koncentracije u plazmi

Vršne koncentracije u plazmi trebaju biti između 15 i 40 mikrograma/mL, a najniže koncentracije (prije doze) ispod 3 do 5 mikrograma/mL. Najniže koncentracije veće od 1 mikrograma/mL treba izbjegavati kod osoba starijih od 50 godina ili osoba s oštećenjem bubrega.

Djeca

Preporučena doza za djecu je 20–40 mg/kg/dan, 5–7 dana u tjednu, do maksimalne dnevne doze od 1 g.

Način primjene

Proizvod se rekonstituira dodavanjem 4,2 mL vode za injekcije u bočicu, što rezultira otopinom od 200 mg streptomicingne aktivnosti po mL.

Streptomycin se obično daje intramuskularno, ali se može dati intravenski kada intramuskularna primjena nije izvediva. Streptomycin treba prekinuti ako se pojave toksični simptomi, ako postoji strah od nadolazeće toksičnosti, ako organizmi postanu otporni ili kada se postigne puni učinak liječenja.

Intramuskularna injekcija

Odrasli: Poželjno mjesto je gornji vanjski kvadrant stražnjice (tj. gluteus maximus) ili srednji lateralni dio bedra. Deltoidno područje treba koristiti samo ako je dobro razvijeno, kao što je slučaj kod određenih odraslih i starije djece, i to samo s oprezom kako bi se izbjegla ozljeda radijalnog živca. Intramuskularne injekcije ne smiju se davati u donju i srednju trećinu nadlaktice.

Djeca: Preporučuje se davanje intramuskularnih injekcija po mogućnosti u srednje lateralne mišiće bedra. Kod dojenčadi i male djece periferija gornjeg vanjskog kvadranta glutealne regije treba se koristiti samo kada je to potrebno, kako bi se smanjila mogućnost oštećenja išijadičnog živca.

Intravenska injekcija ili infuzija

Nakon rekonstitucije, dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2-8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja rekonstituirane infuzijske tekućine prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na streptomycin. Klinički značajna preosjetljivost na druge aminoglikozide može biti kontraindikacija za primjenu streptomicina zbog poznate unakrsne preosjetljivosti pacijenata na lijekove iz ove klase.
- Trudnoća: kod primjene streptomicina tijekom trudnoće uočena je kongenitalna gluhoća.

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ukupna kumulativna doza veća od 100 g može biti povezana s većom učestalošću nuspojava i smije se prekoračiti samo u iznimnim okolnostima.

Ototoksičnost: I vestibularna i slušna disfunkcija mogu uslijediti nakon primjene streptomicina. Stupanj oštećenja izravno je proporcionalan dozi i trajanju primjene streptomicina, dobi pacijenta, razini bubrežne funkcije i količini postojeće slušne disfunkcije. Ototoksični učinci aminoglikozida, uključujući streptomycin, pojačani su istodobnom primjenom etakrinske kiseline, manitola, furosevida i moguće drugih diuretika.

Primjena streptomicina u bolesnika s oštećenjem sluha mora se provoditi s velikim oprezom, a rizik dodatnog oštećenja osmog kranijalnog živca treba odmjeriti u odnosu na potencijalne koristi liječenja. Odgovarajuće praćenje i rani prekid uzimanja lijeka mogu omogućiti oporavak prije nepovratnog oštećenja senzorneuralnih stanica.

Nefrotoksičnost: Koncentracije treba pratiti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Preporučuje se prilagodba intervala kod oštećenja bubrega ili dijalize. Za doziranje kod bolesti bubrega ili dijalize vidjeti gornji odjeljak. Lijek se varijabilno eliminira hemodijalizom.

Neurotoksičnost: Rizik od teških neurotoksičnih reakcija naglo je povećan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili prerenalnom azotemijom. To uključuje poremećaje vestibularne i kohlearne funkcije, poremećaje vidnog živca. Mogu se javiti i disfunkcija, periferni neuritis, arahnoiditis i encefalopatija. Parestezija u ustima i oko usta nije neuobičajena nakon intramuskularne injekcije streptomicina, a povremeno su se javljali i drugi neurološki simptomi, uključujući periferne neuropatije, optički neuritis i skotom. Incidencija klinički uočljivog, ireverzibilnog vestibularnog oštećenja posebno je visoka kod pacijenata liječenih streptomycinom.

Treba izbjegavati istodobnu ili uzastopnu primjenu drugih neurotoksičnih i/ili nefrotoksičnih lijekova sa streptomycin sulfatom (vidjeti dio 4.5).

Neurotoksičnost streptomicina može rezultirati respiratornom paralizom zbog neuromuskularne blokade, posebno kada se lijek daje ubrzo nakon upotrebe anestezije ili mišićnih relaksanata.

Primjena kod bolesti jetre: Bolest jetre ne utječe na koncentracije lijeka (može se očekivati veći volumen distribucije kod pacijenata s alkoholnom cirozom i ascitesom). Pretpostavlja se da je streptomycin siguran kod teške bolesti jetre; međutim, treba ga koristiti s oprezom jer pacijenti s teškom bolešću jetre mogu brzo napredovati do hepatorenalnog sindroma.

Rezistencija: Streptomycin se mora koristiti zajedno s odgovarajućim dozama drugih antituberkuloznih lijekova. Upotreba samog streptomicina omogućuje brzi razvoj sojeva otpornih na njega.

Mjere predostrožnosti

Reakcije preosjetljivosti su rijetke. Ako se pojave (obično tijekom prvih tjedana liječenja), streptomycin treba odmah prekinuti. Nakon što se vrućica i kožni osip povuku, može se pokušati desenzibilizacija (vidjeti dio 4.8).

Budući da je streptomycin potencijalno ototoksičan, treba pratiti sluh (npr. audiometrijom) i vestibularnu funkciju. procijeniti prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima tijekom liječenja.

I starije osobe i bolesnici s oštećenjem bubrega osjetljivi su na toksične učinke povezane s dozom koji proizlaze iz akumulacije. Streptomycin treba koristiti s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti (vidjeti dio 4.2). Kad god je to moguće, razine u serumu treba periodički pratiti i dozu prilagoditi na odgovarajući način kako bi se osiguralo da koncentracije u plazmi, izmjerene kada treba uzeti sljedeću dozu, ne prelaze 4 µg/ml.

Prilikom davanja injekcija streptomicina treba nositi zaštitne rukavice kako bi se izbjegao senzibilizirajući dermatitis.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena drugih antituberkuloznih lijekova koji također imaju ototoksično i nefrotoksično djelovanje potencijal (npr. kapreomicin, viomicin) se ne preporučuje. Također, drugi ototoksični ili nefrotoksični lijekovi ne smiju se davati pacijentima koji primaju streptomycin. To uključuje druge aminoglikozidne antibiotike, amfotericin B, cefalosporine, ciklosporin, cisplatin, vankomicin i diuretike petlje (npr. furosemid i etakrinska kiselina).

Streptomycin može pojačati učinak neuromuskularnih blokatora koji se primjenjuju tijekom anestezije.

Aminoglikozidi mogu smanjiti bubrežno izlučivanje zalcitabina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3) i postoje izolirana izvješća o slučajevima gluhe djece rođene od žena koje su primale streptomycin tijekom trudnoće. Stoga se streptomycin ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Laktacija

Streptomycin prelazi u mlijeko, ali pri terapijskim dozama ne očekuju se učinci na dojenčad/dojenčad. Streptomycin se može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave simptoma vestibularne toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) dok uzimaju streptomycin te ih treba savjetovati da ne voze ili upravljaju strojevima ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

dogoditi se.

4.8 Nuspojave

Zabilježeni su sljedeći neželjeni učinci, ali pouzdani podaci o učestalosti pojavljivanja nisu dostupni.

Sljedeće reakcije su česte: vestibularna ototoksičnost (mučnina, povraćanje i vrtoglavica), parestezija lica, osip, vrućica, urtikarija, angioedem i eozinofilija.

Sljedeće reakcije su rjeđe: kohlearna ototoksičnost (gluhoća), ekfolijativni dermatitis, anafilaksa, azotemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, hemolitička anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, lupoidne reakcije, mišićna slabost i ambliopija.

Opis odabranih nuspojava

Nefrotoksičnost

Iako je streptomycin najmanje nefrotoksičan od aminoglikozida, nefrotoksičnost se rijetko javlja. Ako se smanji izlučivanje urina, pojavi albuminurija ili se u mokraći otkriju tubularni cilindri, streptomycin treba prekinuti i procijeniti bubrežnu funkciju.

Vestibularna toksičnost

Vestibularna disfunkcija koja nastaje parenteralnom primjenom streptomicina kumulativno je povezana s ukupnom dnevnom dozom. Preporučuje se provođenje kalorijskih i audiometrijskih testova prije, tijekom i nakon intenzivne terapije streptomycinom kako bi se olakšalo otkrivanje bilo kakve vestibularne disfunkcije i/ili oštećenja sluha koje se može pojaviti.

Ototoksičnost

Kao i drugi aminoglikozidi, streptomycin može izazvati ireverzibilnu, kumulativnu ototoksičnost. To utječe i na pužnicu (manifestira se kao gubitak sluha, u početku viših tonova, a koji, budući da prepoznavanje govora uvelike ovisi o nižim frekvencijama, možda u početku nije očigledan) i na vestibularni sustav (manifestira se kao vrtoglavica ili vertigo). Ototoksičnost se povećava s odmaklom dobi i dugotrajnom upotrebom.

Parestezija

Parestezija u ustima i oko njih nije neuobičajena nakon intramuskularne injekcije streptomicina, a povremeno su se javljali i drugi neurološki simptomi, uključujući periferne neuropatije, optički neuritis i skotom. Rizik od neurotoksičnih reakcija veći je u bolesnika s oštećenjem bubrega ili prerenalnom azotemijom.

Kožne reakcije

Reakcije preosjetljivosti na koži zabilježene su u oko 5% pacijenata, a može se pojaviti i eozinofilija. Zabilježeni su slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, teškog ekfolijativnog dermatitisa i anafilaksije. Senzibilizacija je česta među onima koji profesionalno rukuju streptomycinom. Treba izbjegavati lokalnu i inhalacijsku primjenu streptomicina. Ako je potrebno, preosjetljivost se obično može prevladati desenzibilizacijom. Aplastična anemija i agranulocitoza zabilježene su rijetko.

Poremećaji elektrolita Mogu

se javiti poremećaji elektrolita, uključujući hipokalemiju, hipokalcemiju i hipomagnezemiju.

Preosjetljivost

Mogu se javiti kožne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu injekcije

Injekcije streptomicina su bolne. Na mjestima injekcije mogu se stvoriti osip, induracija ili sterilni apscesi.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Mogu se javiti nefrotoksičnost i ototoksičnost. Može doći i do neuromuskularne blokade ili respiratorne paralize nakon brze intravenske primjene.

Ako se streptomycin proguta, toksičnost je malo vjerojatna jer nema značajne oralne apsorpcije.

Liječenje

Hemodijaliza može biti korisna. Ne postoji specifični antidot, a liječenje je potporno.

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju
(NCPC International Corp.), TB296

WHOPAR dio 4

Siječanj 2018.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Aminoglikozidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka J01GA01

Streptomycin je aminoglikozidni antibiotik i aktivan je protiv *Mycobacterium tuberculosis*.

Mehanizam djelovanja: Aminoglikozidi se apsorbiraju u osjetljive bakterijske stanice aktivnim transportnim procesom. Unutar stanice vežu se na 30S, a donekle i na 50S podjedinice bakterijskog ribosoma, inhibirajući sintezu proteina i uzrokujući pogreške u transkripciji genetskog koda.

Postoje visoke stope otpornosti na streptomycin kod sojeva tuberkuloze otporne na više lijekova; stoga se streptomycin ne smatra injekcijskim antituberkuloznim lijekom druge linije. Organizmi otporni na framycetin, kanamicin, neomicin i paromomicin obično pokazuju unakrsnu otpornost na streptomycin, iako sojevi otporni na streptomycin ponekad reagiraju na jedan od ovih lijekova.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Streptomycin i drugi aminoglikozidi slabo se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, ali se brzo apsorbiraju nakon intramuskularne injekcije. Nakon intramuskularne injekcije streptomicina, vršne koncentracije u plazmi postižu se za 0,5 do 2 sata, ali potrebno vrijeme i postignuta koncentracija, koja može doseći i oko 50 mikrograma/mL nakon doze od 1 g, znatno variraju. Poluvrijeme eliminacije streptomicina je oko 2,5 sata. Oko jedne trećine streptomicina u cirkulaciji veže se za proteine plazme. Brzo se izlučuje glomerularnom filtracijom, a koncentracija streptomicina u mokraći često je vrlo visoka, s oko 30 do 90% doze koja se obično izlučuje unutar 24 sata. Distribuirana se u majčino mlijeko.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti

Nema predkliničkih podataka relevantnih za liječnika koji propisuje lijek, osim onih sažetih u drugim odjeljcima sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nije primjenjivo

6.2 Ne kompatibilnosti

Streptomycin sulfat je nekompatibilan s kiselinama i lužinama.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

Rekonstituirane otopine streptomicina mogu se čuvati na temperaturi od 2 do 8 °C tijekom 24 sata.

Rekonstituirani proizvod treba upotrijebiti unutar 24 sata.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 30°C i zaštititi od svjetlosti i vlage.

Streptomycin (kao sulfat) 1 g prašak za injekciju
(NCPC International Corp.), TB296

WHOPAR dio 4

Siječanj 2018.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa III zatvorena klorobutilnim gumenim čepom i zapečaćena aluminijskim poklopcem koji se odvoji. 10 bočica u kartonskoj kutiji.

6.6 Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje

Sav neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

7. DOBAVLJAČ

NCPC International Corp.
Istočna Heping cesta 217-1
Shijiazhuang, Hebei
NR Kina, 050011

8. REFERENTNI BROJ SZO (PROGRAM PREDKVALIFIKACIJE)

TB296

9. DATUM PRVE PREDKVALIFIKACIJE

30. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj 2018.

Reference

Opći referentni izvori za ovaj Sažetak opisa svojstava lijeka uključuju:

Brayfield A (ur.), Martindale: Potpuni priručnik o lijekovima. [online] London: Pharmaceutical Press [pristupljeno u prosincu 2017.]

Informacije o proizvodu za streptomycin za injekcije, X Gen Pharms, [pristupljeno u prosincu 2017.]
dostupno na https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/064210s009lbl.pdf

Smjernice WHO-a za liječenje tuberkuloze otporne na lijekove. WHO, ažuriranje za 2016.

Priručnik uz smjernice WHO-a za programsko liječenje tuberkuloze otporne na lijekove. Ženeva: WHO, 2014.

Odjeljak 5.1

Ho YII i dr. In vitro djelovanje aminoglikozid-aminociklitola protiv mikobakterija. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 27-32