ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

КАПАСТАТ (CAPASTAT)

Регистрационный номер _____

Торговое название препарата: Капастат
Международное непатентованное название (МНН): Капреомицин

Лекарственная форма
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав
В одном флаконе содержится:
активное вещество: капреомицина сульфат, эквивалентный 1 г капреомицина.

Описание
Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Антибиотик.
Код АТХ [J04AB30]

Фармакологические свойства
Капреомицин для инъекций является полипептидным антибиотиком, выделенным из *Streptomyces capreolus*. Он представляет собой комплекс из 4-х микробиологически активных компонентов, которые были охарактеризованы частично; полностью структура всех компонентов не установлена.
Фармакодинамика
Микробиология. Капреомицин обладает активностью против штаммов Mycobacterium tuberculosis, обнаруживаемых у людей.
Тесты на чувствительность. Чувствительность штаммов *M. tuberculosis* к капреомицину *in vitro* варьирует в зависимости от среды и применяемой методики. Обычно минимальная ингибирующая концентрация для *M. tuberculosis* бывает самой низкой в жидкой среде, не содержащей яичного белка (7H10 или Dubos), и составляет от 1 до 5 мг/л при применении непрямого метода. Сопоставимые ингибирующие концентрации получают при применении агара 7H10 в прямом тесте на чувствительность. При проведении непрямого теста на чувствительность на стандартных пробирках со скошенным агаром со средой 7H10, чувствительные штаммы ингибируются концентрацией капреомицина от 10 до 25 мг/л. Среды, содержащие яичный белок, Lowenstein-Jensen или ATS, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентраций от 25 до 50 мг/л.

Перекрестная устойчивость. Перекрестная устойчивость часто наблюдается между капреомицином и виомицином. Возможна перекрестная устойчивость различной степени между капреомицином и канамицином, неомицином. Перекрестной устойчивости не наблюдалось между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом и этамбутолом.

Фармакокинетика

Капреомицин не всасывается в достаточном количестве из желудочно-кишечного тракта и поэтому должен вводиться парентерально. После внутримышечного введения 1 г капреомицина пик его концентрации в сыворотке достигается через 1-2 часа, а его максимальный уровень составляет 28 - 32 мг/л, соответственно (от 20 до 47 мг/л). Через 24 часа в сыворотке сохранялись низкие концентрации препарата. Ежедневное введение 1 г капреомицина в течение 30 дней и более не приводит к его какому-либо значительному накоплению у большинства больных с нормальной и сниженной почечной функцией. При внутримышечном введении 1 г капреомицина здоровым добровольцам 52% его выводилось с мочой в течение 12 часов.

При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1 г), введенных внутримышечно и путем внутривенной инфузии (в течение 1 часа) установлено, что площадь под кривой, отражающая концентрацию капреомицина во времени, была одинаковой для обоих путей введения. Пик концентрации капреомицина после внутривенной инфузии был 30 мг/л ± 47%, что выше, чем после внутримышечного введения.

Капреомицин экскретируется главным образом в неизмененном виде. Его концентрации в моче в течение 6 часов после введения 1 г составляют в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл).

Показания к применению

Туберкулез легких (если препараты первого ряда (изониазид, рифампин, аминосалициловая кислота и стрептомицин) оказались неэффективными или не могут применяться из-за токсического действия или присутствия устойчивых туберкулезных бацилл).

Для подтверждения присутствия чувствительного к капреомицину штамма *M. tuberculosis* следует проводить проверку на чувствительность.

Противопоказания

Капреомицин для инъекций противопоказан детям, больным с повышенной чувствительностью к капреомицину, беременным и кормящим матерям.

С осторожностью:

Почечная недостаточность, нарушения слуха, дегидратация, миастения gravis, паркинсонизм, пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Капреомицин для инъекций может применяться внутримышечно или внутривенно при следующем разведении: содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9%

хлорида натрия для инъекций или стерильной воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минуты, пока содержимое флакона окончательно растворится.
Внутривенно. Для внутривенной инфузии растворенный капреомицин для инъекций должен быть разведен в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций и введен в течение 60 минут.
Внутримышечно. Разведенный капреомицин для инъекций вводят путем глубокой внутримышечной инъекции, поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие стерильных абсцессов.
Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. Для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей разведений.

ТАБЛИЦА РАЗВЕДЕНИЙ

Количество растворителя, добавляемое во флакон емкостью 10 мл, содержащий дозу 1 г	Объем раствора капреомицина для инъекций	Концентрация раствора (прибл.)
2,15 мл	2,85 мл	370 мг*/мл
2,63 мл	3,33 мл	315 мг*/мл
3,3 мл	4 мл	260 мг*/мл
4,3 мл	5 мл	210 мг*/мл

* Эквивалент активности капреомицина.

Раствор может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности. После разведения все растворы капреомицина для инъекций можно хранить в холодильнике не более 24 часов.
Капреомицин всегда назначается в сочетании еще хотя бы с одним противотуберкулезным препаратом, к которому чувствителен тот штамм туберкулезных бацилл, который имеется у данного больного. Обычная доза составляет 1 г в сутки (не превышать 20 мг/кг/сут). Она вводится внутримышечно или внутривенно на протяжении 60-120 дней, а затем по 1 г любым из двух способов 2-3 раза в неделю.
Примечание. Лечение туберкулеза нужно продолжать в течение 12-24 месяцев. Если нет возможности вводить лекарства для инъекций, то при выписке больного из больницы их следует заменить на препараты для приема внутрь.
Больным со сниженной функцией почек следует уменьшить дозу исходя из клиренса креатинина в соответствии с инструкциями, приведенными в табл.1. Эти дозировки подобраны так, чтобы достичь среднего равновесного уровня капреомицина 10 мг/л.

Таблица 1. Расчет дозировок для достижения средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/л (исходя из клиренса креатинина).

Клиренс	Клиренс капреомицина	Время полужизни	Доза[a] (мг/кг)для следующих дозировочных

креатинина (мл/мин)	(л/кг/час x 10^2)	(часы)	интервалов 24 часа	48 часов	72 часа
0	0,54	55,5	1,29	2,58	3,87
10	1,01	29,4	2,43	4,87	7,30
20	1,49	20,0	3,58	7,16	10,7
30	1,97	15,1	4,72	9,45	14,2
40	2,45	12,2	5,87	11,7	
50	2,92	10,2	7,01	14,0	
60	3,40	8,8	8,16		
80	4,35	6,8	10,4[b]		
100	5,31	5,6	12,7[b]		
110	5,78	5,2	13,9[b]		

[a] Для больных со сниженной почечной функцией расчет начальной поддерживающей дозы дается для факультативных дозировочных материалов; ожидается, что увеличение интервалов между дозировками приведет к повышению максимального и снижению минимального уровня капреомицина в сыворотке по сравнению с более короткими интервалами.

[b] Обычная дозировка для больных с нормальной функцией почек, составляющая 1 г в сутки и не превышающая 20 мг/кг/сут, вводится в течение 60 - 120 дней, а затем вводится по 1 г 2 или 3 раза в неделю.

Побочное действие

Нефротоксический эффект. У 36% больных, получавших капреомицин для инъекций, наблюдалось увеличение уровня АМК более чем 20 мг/100 мл. Во многих случаях отмечалось также уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка. У 10% больных в этой серии уровень АМК превышал 30 мг/100 мл.

Возможны нарушения электролитного баланса, напоминавшие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

Ототоксический эффект. Приблизительно у 11% из 722 больных, проходивших лечение капреомицином для инъекций, отмечалась субклиническая потеря слуха, которая составляла от 5 до 10 децибел в диапазоне CPS 4000-8000. Клинически выраженная потеря слуха наблюдалась у 3% из 722 больных. Некоторые аудиметрические изменения были обратимыми. В остальных случаях постоянное снижение слуха не прогрессировало после прекращения приема капреомицина для инъекций.

Отмечался шум в ушах и головокружение.

Печень. Нарушение показателей функции печени было обнаружено у больных, которые получали капреомицин для инъекций в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, о которых известно, что они вызывают изменения функции печени. Роль капреомицина для инъекций в проявлении этих нарушений неясна, однако рекомендуется периодически проверять функцию печени.

Кровь. У большинства больных, получавших ежедневные инъекции капреомицина для инъекций, наблюдалась эозинофилия, превышавшая 5%. Это устранялось снижением дозы капреомицина для инъекций до 2-3 г в сутки. Наблюдались также лейкоцитоз, лейкопения и тромбоцитопения.

Возможна болезненность, уплотнение и усиленная кровоточивость в месте инъекции. Отмечались также асептические абсцессы.
Со стороны нервной системы. Нейротоксичность, нервномышечная блокада.
Повышенная чувствительность. При одновременном лечении капреомицином для инъекций и другими противотуберкулезными препаратами отмечалась крапивница и кожные высыпания в виде пятнышек и узелков, сопровождавшиеся иногда лихорадочной реакцией.

Передозировка
Признаки и симптомы. Нефротоксический эффект, наблюдавшийся при парентеральном введении капреомицина для инъекций, связан с концентрацией препарата в сыворотке крови. Для пожилых больных, больных с нарушенной почечной функцией или обезвоживанием и больных, получающих другие нефротоксические препараты, гораздо выше риск развития острого некроза канальцев.
Повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепномозговых нервов происходит у больных с нарушенной функцией почек или обезвоживанием, а также у тех, кто получает препараты, оказывающие дополнительное ототоксическое действие. Часто такие больные испытывают головокружение и шум в ушах.
После быстрого внутривенного введения могут развиться нейромышечная блокада или дыхательный паралич.
При наступлении токсического действия капреомицина у больных наблюдалась гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнемия и нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.
Лечение. При лечении передозировки необходимо проводить мероприятия, направленные на поддержание дыхания и кровообращения, а также тщательный контроль за концентрацией газов крови, электролитов сыворотки и т.д. Всасывание лекарства из желудочно-кишечного тракта можно замедлить, давая больному активированный уголь, который во многих случаях эффективнее, чем рвота и промывание желудка. Повторный прием активированного угля может ускорить выведение некоторых лекарств, которые уже всосались.
Для выведения капреомицина у больных с выраженным заболеванием почек можно эффективно применять гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и особые указания
Общие. До начала лечения капреомицином для инъекций и регулярно в процессе лечения следует проводить аудиометрию и оценку вестибулярной функции.
Отмечалось повреждение почек с некрозом канальцев, повышением уровня азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появлением аномального мочевого осадка. Незначительное повышение АМК и креатинина сыворотки наблюдалось у существенной части больных, проходивших длительное лечение. В большом проценте этих случаев отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов. Повышение уровня АМК более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением уровня АМК или без него требует тщательного обследования больного, снижения

дозы или полной отмены препарата. Клинически значимое появление аномального мочевого осадка и значимое повышение уровня АМК (или креатинина сыворотки) под действием капреомицина для инъекций не установлено. При внутривенном введении больших доз капреомицина для инъекций наблюдалась частичная нервно-мышечная блокада. Это действие усиливалось эфирным наркозом (как это было показано для неомицина) и ослаблялось неостигмином.
Следует соблюдать осторожность при назначении антибиотиков, в том числе и капреомицина для инъекций, больным с какими-либо формами аллергии, в особенности лекарственной.
Лабораторные анализы. В течение всего периода лечения следует проводить регулярную проверку функции почек, а у больных с выявленным или подозреваемым снижением почечной функции следует уменьшать дозу.
Исследование почечной функции следует проводить как до начала лечения капреомицином для инъекций, так и еженедельно в ходе лечения.
Поскольку во время лечения может развиться гипокалиемия, следует проводить частое определения уровня калия в сыворотке.

Следует сопоставить риск дополнительного нарушения функции VIII пары черепно-мозговых нервов и повреждения почек с положительным эффектом лечения.
Поскольку другие противотуберкулезные средства (стрептомицин, виомицин) также оказывают аналогичное и иногда необратимое токсическое действие, в особенности на VIII пару черепно-мозговых нервов и функцию почек, одновременное назначение этих препаратов с капреомицином для инъекций не рекомендуется. Применять капреомицин с полимиксина А сульфатом, колистина сульфатом, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином, которые могут оказывать ототоксическое и нефротоксическое действие, следует с большой осторожностью.

Форма выпуска
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г. Препарат во флаконе из нейтрального стекла (тип I или III), укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой и закрытый сверху предохранительной пластмассовой крышкой. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
Список Б.
При температуре 15-30°С.
Приготовленный раствор: в холодильнике не более 24 часов.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Название и адрес производителя
Произведено:
ТЕВА Фармасьютикал Уокс Ко. Лтд, Венгрия
TEVA Pharmaceutical Works Co. Ltd., Tancsics Mihaly ut 82, 2100 Godollo, Hungary
ТЕВА Фармасьютикал Уокс Ко. Лтд, Танксикс Михалы ут 82, 2100 Годолло, Венгрия

Упаковано:
Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко. КГ, Германия
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH&Co.KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germany
Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко. КГ, Тейчвег 3, 35396 Гиссен, Германия
или
ЗАО «Скопинский фармацевтический завод»
391800, Россия, Рязанская область, Скопинский район, с. Успенское
или
ЗАО «БИОКОМ»
355016, Россия, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, 54

Представительство в России
Эли Лилли Восток С. А., 123317, Москва, Краснопресненская наб., д. 18
тел. 258 50 01
факс 258 50 05

И.о. директора ИЦКЭЛС
Васильев А.Н.

Руководитель отдела регистрации представительства «Эли Лилли» в России
Смирнова Л. А.