

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КАПРЕОМИЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Капреомицин

Международное непатентованное наименование: капреомицин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав на 1 флакон

Действующее вещество:

Капреомицина сульфат	622 мг	933 мг	1244 мг
в пересчете на капреомицин	500 мг	750 мг	1000 мг

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; антибиотики.

Код АТХ: J04AB30

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (минимальная подавляющая концентрация в среднем равна 1,25-2,5 мг/л при определении в жидкой среде). Механизм действия капреомицина связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения).

Тесты на чувствительность. Чувствительность штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к капреомицину *in vitro* варьирует в зависимости от среды и применяемой методики. Обычно минимальная ингибирующая концентрация для *Mycobacterium 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. Среда, содержащая яичный белок,

Lowenstein-Jensen или *ATS*, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентраций от 25 до 50 мг/л.

При монотерапии капреомицин быстро вызывает появление резистентных штаммов микобактерий. Перекрестная устойчивость часто наблюдается между капреомицином и виомицином. Возможна частичная перекрестная устойчивость капреомицина с аминогликозидами (в т.ч. с канамицином, неомицином). Не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом, этамбутолом.

Капреомицин оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

Фармакокинетика. Капреомицин не всасывается в достаточном количестве из желудочно-кишечного тракта и поэтому должен вводиться парентерально. После внутримышечного введения 1000 мг 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 1000 мг капреомицина в течение 30 дней и более не приводит к его какому-либо значительному накоплению у большинства пациентов с нормальной и сниженной почечной функцией. При внутримышечном введении 1000 мг капреомицина здоровым добровольцам 52 % его выводилось с мочой в течение 12 часов. При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1000 мг), 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 составляет 30 мг/л $\pm$ 47 %, что выше, чем после внутримышечного введения.

Капреомицин не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер.

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде, в организме не метаболизируется. Выводится в основном почками, путем клубочковой фильтрации, в небольших количествах – с желчью. Его концентрация в моче в течение 6 часов после введения 1000 мг составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл), в течение 12 часов – 50-60 % дозы.

Показания к применению

Туберкулез легких (если препараты первого ряда: изониазид, рифампицин, стрептомицин оказались неэффективными или не могут применяться из-за токсического действия или присутствия устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*) в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Перед применением препарата следует определить чувствительность к капреомицину выделенного штамма *Mycobacterium tuberculosis*.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к капреомицину.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Почечная недостаточность, нарушения слуха, дегидратация, миастения *gravis*, паркинсонизм, пожилой возраст, одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Капреомицин противопоказан при беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Капреомицин применяется только парентерально: внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно.

Капреомицин всегда назначают в сочетании хотя бы с одним противотуберкулезным препаратом, к которому чувствителен тот штамм *Mycobacterium tuberculosis*, который имеется у данного пациента.

Средняя доза для пациента с нормальной функцией почек составляет 1000 мг/сутки, но не более 20 мг/кг/сутки в течение 60-120 дней (внутримышечно или внутривенно), а затем вводится по 1000 мг внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12-24 месяцев.

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК) согласно Таблице 1. Эти дозы подобраны так, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке крови 10 мг/л.

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/ч × 10 ²)	Период полувыведения (ч)	Доза* (мг/кг) для следующих интервалов между введениями		
			24 ч	48 ч	72 ч
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	-	-
100	5,31	5,6	12,7	-	-
110	5,78	5,2	13,9	-	-

* для пациентов со сниженной почечной функцией расчёт начальной поддерживающей дозы дается для факультативных доз капреомицина; ожидается, что увеличение интервалов между дозами приведет к повышению максимальной и снижению минимальной концентрации капреомицина в сыворотке крови по сравнению с более короткими интервалами.

Приготовление растворов

Для внутримышечного введения содержимое флакона 500 мг, 750 мг или 1000 мг растворяют, соответственно, в 1 мл, 1,5 мл или 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минут до полного растворения содержимого флакона.

При внутримышечной инъекции капреомицин вводят глубоко в крупную мышцу, поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептического абсцесса.

Для внутривенного капельного введения приготовленный таким же образом раствор капреомицина разбавляют 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций и вводят в течение 60 минут.

Раствор капреомицина может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности.

После разведения допускается хранение раствора капреомицина при температуре (25 ± 2) °С не более 8 часов, при температуре (5 ± 3) °С (в холодильнике) не более 24 часов.

Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с

микробиологической точки зрения), если условия приготовления раствора не исключают возможности микробиологической контаминации.

Побочное действие

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка (при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами).

Нарушения со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: ототоксичность (субклиническая и клиническая потеря слуха, шум в ушах и головокружение, обратимые аудиометрические изменения, звон в ушах, вестибулярные нарушения).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени (при совместном применении капреомицина с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка, цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия), нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

Общие нарушения и реакции в месте введения: боль и уплотнение в месте введения, асептический абсцесс, повышенная кровоточивость в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные: гипокалиемия, гипوماгнемия, гипокальциемия, гиперурикурия.

Если Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: головокружение, шум в ушах, вертиго (поражение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепных нервов), снижение общего тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич), гипокалиемия, гипокальциемия, гипوماгнемия и нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера, острый некроз почечных канальцев.

Лечение: при нормальной функции почек – гидратация с поддержанием

мочеобразования на уровне 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, концентрации электролитов и клиренса креатинина; для устранения нервно-мышечной блокады – введение ингибиторов холинэстеразы, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Миорелаксирующий эффект усиливается на фоне проведения общей анестезии с использованием диэтилового эфира, а также, при одновременном применении капреомицина с аминогликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови. Миорелаксирующий эффект снижается при одновременном применении с неостигмина метилсульфатом.

В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксинами, колистиметатом натрия, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Особые указания

До начала лечения капреомицином и регулярно в процессе лечения (1-2 раза в неделю) следует проводить аудиометрию и оценку вестибулярной функции.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуются контроль концентрации капреомицина в крови. Во время лечения контролируют также гематологические показатели и функцию печени.

Повреждение почек, которое может наблюдаться на фоне применения капреомицина, сопровождается некрозом почечных канальцев, повышением концентрации азота мочевины в крови или сывороточного креатинина, появлением патологического осадка в моче.

Для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксические препараты, риск развития острого некроза канальцев почек значительно выше.

Незначительное повышение азота мочевины и сывороточного креатинина наблюдалось у большей части пациентов, получавших длительную терапию. У многих из них отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов. При повышении концентрации азота мочевины более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением концентрации азота мочевины или без него, а также при подозрении на нарушение функции почек требуется тщательное

обследование пациента, снижение дозы на основе клиренса креатинина или полная отмена препарата.

Повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепных нервов происходит у пациентов с нарушением функции почек или обезвоживанием, а также при лечении препаратами, оказывающими ототоксическое действие. Такие пациенты часто испытывают головокружение и шум в ушах.

После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич, риск снижения общего мышечного тонуса вплоть до нервно-мышечной блокады выше на фоне применения эфира для наркоза.

Поскольку во время лечения может развиваться гипокалиемия, следует ежемесячно проводить определения содержания калия в сыворотке.

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска, инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают. Из-за риска взаимного усиления нефро- и ототоксического эффекта одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

Применять капреомицин с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином, которые могут оказывать ототоксическое действие, следует с осторожностью.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата не требуется; при исходной нарушенной функции почек дозу уменьшают в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не рекомендуется управлять транспортными средствами во время терапии препаратом. Следует воздержаться от других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, 750 мг и 1000 мг.

По 500 мг, 750 мг и 1000 мг действующего вещества (капреомицина) во флаконы вместимостью 10 мл из стекла марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или пробками резиновыми бромбутиловыми и обжатые алюминиевыми или комбинированными

колпачками или во флаконы из нейтрального стекла 1-го гидролитического класса в комплекте с пробкой из бутилированного каучука и колпачком.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров: 50 флаконов с равным количеством инструкцией по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

телефон: (499) 189-63-25

Производитель

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»

Юридический адрес:

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.

Адрес производства:

Тверская область, г.о. Вышневолоцкий,

п. Зеленогорский, ул. Советская, д.6а