

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капреомицин Инкомед**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Капреомицин Инкомед**Международное непатентованное наименование:** Капреомицин**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.**Состав на 1 флакон***Действующее вещество:*

Капреомицина сульфат 1,244 г в пересчете на капреомицин 1,0 г

Описание: белый или почти белый порошок.**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик**Код АТХ:** J04AB30**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Оказывает бактериостатическое действие только 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 стенке. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения).

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 (7Н10 или Dubos), и составляет от 1 до 5 мг/л при применении непрямого метода. Сопоставимые подавляющие концентрации получают при применении агара 7Н10 в прямом тесте на чувствительность. При проведении непрямого теста на чувствительность на стандартных пробирках со скошенным агаром со средой 7Н10, 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.

При монотерапии капреомицин быстро вызывает появление резистентных штаммов микобактерий. Перекрестная устойчивость часто наблюдается между капреомицином и виомицином. Возможна частичная перекрестная устойчивость между капреомицином и канамицином, неомицином. Не отмечается перекрестной устойчивости 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 пациентов 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 $30 \text{ мг/л} \pm 47\%$, 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 концентрации в моче в течение 6 часов после введения 1 г составляют 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 1-го ряда (изониазид, рифампицин и 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, 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», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Капреомицин противопоказан при беременности. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

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

Капреомицин всегда назначается в сочетании хотя бы с еще одним противотуберкулезным препаратом, к которому чувствителен тот штамм *M. tuberculosis*, который имеется у данного больного. Средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г/сут, но не более 20 мг/кг/сут в течение 60-120 дней (внутримышечно или внутривенно), а затем по 1 г внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12-24 мес. В случае пропуска, инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК) (Таблица 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 расчет 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 по сравнению с более короткими интервалами.*

Приготовление растворов

Содержимое флакона растворяют в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин для окончательного растворения содержимого флакона. Для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей разведения:

Количество растворителя, добавляемое во флакон, содержащий 1 г препарата	Полученный объем раствора капреомицина	Концентрация раствора
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
4,4 мл	5 мл	210 мг/мл

При внутривенной инфузии растворенный капреомицин следует развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводить в течение 60 мин.

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

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

Побочное действие

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

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

Со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени (при применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выведения

фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка, цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия), нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

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

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

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, гипомагниемия и нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера, острый некроз почечных канальцев.

Лечение: при нормальной функции почек – гидратация с поддержанием мочеобразования в объеме 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, уровня электролитов и клиренса креатинина; для устранения нервно-мышечной блокады – введение ингибиторов холинэстеразы, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 полимиксином, колистиметатом натрия, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриловой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

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 препарата в крови. Во время лечения контролируют также гематологические показатели и функцию печени.

Повреждение почек, которое может наблюдаться на фоне применения капреомицина, сопровождается некрозом канальцев, повышением уровня 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 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 уровня азота мочевины более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением уровня 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 назначения.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

Применять капреомицин с полимиксином, колистиметатом натрия, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этикриловой кислотой или метоксифлураном, которые могут оказывать ототоксическое и нефротоксическое 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, механизмами

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

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г.

По 1,0 г капреомицина в прозрачный бесцветный стеклянный флакон (1-го гидролитического класса) вместимостью 10 мл, герметично укупоренный бутиловой резиновой пробкой и обжатым колпачком алюминиевым с пластмассовой крышкой. На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «С.П.ИНКОМЕД», Россия,

117556, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 7, корп. А, пом. I, часть комн. 30

тел.: +7 (495) 775-07-68

E-mail: incomed_pv@mail.ru

Производитель

ООО «Интерфарма», Россия,

300004, Тульская обл., г. Тула, Торховский проезд, д. 8

Генеральный директор
ООО «С.П.ИНКОМЕД»



Рай П.К.