МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капреомицин-ДЕКО

МИНЗДРАВ РОССИИ
П(1)003 - 160818
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Капреомицин-ДЕКО

Международное непатентованное наименование: капреомицин

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

Состав на 1 флакон: капреомицина сульфат (в пересчете на капреомицин) – 0,5 г; 0,75 г.

Описание: белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик.

Код АТХ: J04AB30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Полипептидный антибиотик, продуцируемый Streptomyces capreolus. Обычно минимальная подавляющая концентрация для Micobacterium 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 подавляющие 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 подавляются 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/мл. Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие.

Эффективен в отношении Mycobacterium tuberculosis.

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

Фармакокинетика.

Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (менее 1 %). Максимальная концентрация в плазме крови после внутримышечного введения 1 г через 1-2 ч составляет 20-47 мг/л; через 24 часа в сыворотке сохранялись низкие концентрации препарата. Пик концентрации после внутривенной инфузии был 30 мг/л ± 47 %, что выше чем после внутримышечного введения. AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») при внутривенном и внутримышечном введении одинакова.

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

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 мочой в течение 12 часов.

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 штама Mycobacterium tuberculosis.

Противопоказания

Гиперчувствительность к капреомицину, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены), одновременное применение с виомицином и стрептомицином.

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 применяют в сочетании хотя бы с еще одним противотуберкулезным препаратом, к которому чувствителен тот штамм Mycobacterium tuberculosis, который имеется у данного больного.

Применяется внутримышечно или внутривенно по 1,0 г 1 раз в сутки, но не более 20 мг/кг/сут в течение 60-120 дней, а затем по 1 г внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12-24 мес.

Больным 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 x 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	-	-

Приготовление растворов

Для внутримышечного или внутривенного введения содержимое флакона 0,5 г или 0,75 г растворяют, соответственно, в 1 или 1,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин для окончательного растворения содержимого флакона.

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

При внутримышечной инъекции разведенный 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

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, ≤1/10), нечасто (>1/1000, ≤1/100), редко (>1/10000, ≤1/1000), очень редко (≤1/10000).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка), нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

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

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

Со стороны печени: нарушение показателей функции печени при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами, которые вызывают изменения функции печени.

Аллергические реакции: при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами - крапивница и макулопапулезная сыпь, сопровождающиеся иногда лихорадочной реакцией.

Со стороны кроветворной системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Местные реакции: боль и уплотнение и усиленная кровоточивость в месте инъекций, асептические абсцессы.

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, гипомагниемия и нарушения электролитного баланса, острый некроз почечных канальцев. Нефротоксический эффект, наблюдавшийся при парентеральном введении капреомицина, 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 почечных канальцев.

Лечение: при нормальной функции почек – гидратация с поддержанием мочеобразования в объеме 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 эфиром диэтиловым, снижается – неостигмина метилсульфатом. В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин); с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином 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. Рекомендуется 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 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 значительно выше.

Незначительное повышение азота мочевины и сывороточного креатинина наблюдалось у большой части пациентов, получавших длительную терапию. У многих из них отмечалось появление аномального мочевого осадка. 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 чаще 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.

При необходимости применения препарата пациентам с почечной недостаточностью, нарушением слуха, дегидратацией, пациентам пожилого возраста следует сопоставить соотношение ожидаемой пользы терапии и риска нарушения функции VIII пары черепных нервов и повреждения почек.

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»).

После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич, риск развития которых выше на фоне применения эфира для наркоза.

При наступлении токсического действия капреомицина у пациентов наблюдалась гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнемия и нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Поскольку во время лечения может развиться 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; с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином следует применять с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 0,5 г, 0,75 г.

По 0,5 г, 0,75 г активного вещества (капреомицина) в стеклянный флакон (1-го гидролитического класса) вместимостью 10 мл, герметично укупоренный резиновой пробкой, обжатый комбинированным колпачком.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 50 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в коробку из картона (для стационаров).

При упаковке в комплекте с растворителем:

По 2 или 5 мл растворителя в ампулы нейтрального стекла марки НС-1 или НС-3.

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле с растворителем Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций (РУ № ЛС-000512 от 25.06.2010 г.), вместе с инструкцией по применению и скарификатором или ножом ампульным в контурную упаковку из пленки ПВХ. По 1 упаковке в пачку из картона. При упаковке ампул с кольцом или точкой надлома скарификатор или нож ампульный не вкладывают.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом, 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

ООО «Колорит-Фарма», Россия,

142205, Московская область, г. Серпухов, ул. Дзержинского, д. 36, а/я 1205,

тел. +7 (499) 504-04-16.

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия,

Юридический адрес: 129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, корп. 4,

тел./факс (499) 189-63-25

Адрес места производства:

Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а.

Генеральный директор
ООО «Колорит-Фарма» В. В. Харкунов