

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Капреомицин

Регистрационный номер: ЛСР-000014.

Торговое название препарата: Капреомицин.

Международное непатентованное название: капреомицин.

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

Состав на 1 флакон: капреомицина сульфат в пересчете на капреомицин - 1,0 г.

Описание: белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик.

Код АТХ: J04AB30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие.

Активен в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, обнаруживаемых у людей. Чувствительность 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 агар 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.

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, этамбутолом.

Фармакокинетика. Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (менее 1 %), поэтому должен вводиться парентерально. После внутримышечного (в/м) введения 1 г капреомицина максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1-2 ч и составляет от 20 до 47 мг/л. Через 24 часа в сыворотке сохранялись низкие концентрации препарата. C_{max} в плазме крови после однократной внутривенной (в/в) инфузии 1 г капреомицина наблюдается в конце инфузии и составляет 30 мг/л ± 47 %, что выше, чем после внутримышечного введения. При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1 г), введенных внутримышечно и путем внутривенной инфузии (в течение 1 ч) установлено, что площадь под кривой, отражающей концентрацию капреомицина во времени, была одинаковой для обоих путей введения.

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде. Его концентрация в моче в течение 6 ч 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 приводило какому-либо значительному накоплению препарата 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 ч.

При нарушении функции почек период полувыведения ($T_{1/2}$) увеличивается.

Показания к применению. Туберкулез легких (если препараты первого 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. Гиперчувствительность к капреомицину, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью. Почечная недостаточность, нарушение слуха, дегидратация, миастения gravis, паркинсонизм, пожилой возраст, одновременное применение капреомицина 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. Противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы. Внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в).

Средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г/сутки, но не более 20 мг/кг/сутки. Она вводится в течение 60-120 дней, затем по 1 г/сутки 2-3 раза в неделю.

Капреомицин применяют только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Лечение туберкулеза следует продолжать 12-24 мес.

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК) (см. таблицу). Эти дозы подобраны таким образом, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/мл.

**Дозирование препарата Капреомицин
у пациентов с хронической почечной недостаточностью**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/час • 10 ²)	Период полувыведения (ч)	Доза ^а (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	7,3
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 ^б		
100	5,31	5,6	12,7 ^б		
110	5,78	5,2	13,9 ^б		

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

^б - обычная доза для пациентов с нормальной функцией почек, составляющая 1 г/сут 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.

Использование в педиатрии.

Безопасность и эффективность применения капреомицина у детей до 18 лет не установлены.

Приготовление растворов и введение

Для в/м введения содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин до полного растворения

содержимого флакона. Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра), поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептических абсцессов.

Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона.

Для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться таблицей 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.

Для в/в капельного введения раствор готовят в два этапа.

1 этап - содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин до полного растворения содержимого флакона.

2 этап - полученный при первичном разведении раствор капреомицина добавляют к 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Вводят внутривенно капельно в течение 60 мин.

Раствор может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности. После разведения все растворы капреомицина можно хранить в холодильнике не более 24 ч.

Побочное действие. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нефротоксичность (уменьшение выделения фенолсульфонфталеина, повышение концентрации азота мочевины крови, появление аномального мочевого осадка); возможны нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: изменения биохимических показателей функции печени было обнаружено у пациентов, 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.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: при одновременном применении капреомицина с другими противотуберкулезными препаратами - крапивница, макулопапулезная сыпь, сопровождающаяся иногда лихорадочной реакцией.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: при внутримышечном введении - болезненность, уплотнение, асептический абсцесс в месте инъекции.

Передозировка. *Симптомы:* головокружение, шум, звон в ушах, вертиго (поражение улиткового и преддверного нервов (ветви VIII пары черепных нервов)); могут развиваться снижение общего мышечного тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич) (после быстрого внутривенного введения больших доз); электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия). При передозировке у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующей хронической почечной недостаточностью, обезвоживанием, а также получающих другие нефротоксичные препараты риск развития некроза почечных канальцев повышается.

Лечение: при нормальной функции почек - гидратация с поддержанием мочеобразования на скорости 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, концентрации электролитов и клиренса креатинина; симптоматическая терапия, направленная на поддержание дыхания и кровообращения; 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), полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Особые указания. При необходимости назначения 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.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуются контроль концентрации капреомицина в крови. Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени. Поскольку во время

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

Нефротоксический эффект связан с концентрацией капреомицина в сыворотке крови. Отмечались повышение концентрации азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появление аномального мочевого осадка. При передозировке может развиваться повреждение почек с некрозом канальцев. Частые случаи незначительного повышения АМК и креатинина сыворотки наблюдались у пациентов, проходивших длительное лечение. Повышение концентрации АМК более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением концентрации АМК или без него требует тщательного обследования пациента, снижения дозы или полной отмены препарата. Клинически значимое появление аномального мочевого осадка и значимое повышение концентрации АМК (или креатинина сыворотки) под действием капреомицина не установлено.

Аудиометрию и оценку вестибулярной функции следует проводить до начала лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. Риск поражения улиткового и преддверного нервов (ветви VIII пары черепных нервов) выше у пациентов с нарушенной функцией почек или обезвоживанием, а также у тех, кто получает препараты, оказывающие ототоксическое действие. Частыми симптомами ототоксичности являются головокружение и шум в ушах. С осторожностью назначают капреомицин (как и другие антибиотики) пациентам с какими-либо формами аллергии, в т.ч. и лекарственной.

Из-за риска взаимного усиления нефро- и ототоксического эффектов одновременный прием с такими противотуберкулезными антибиотиками, как стрептомицин и виомицин, не рекомендуется; с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином следует применять с осторожностью.

После быстрого внутривенного введения больших доз препарата могут наблюдаться снижение общего мышечного тонуса вплоть до нервно-мышечной блокады, риск развития которой выше на фоне применения эфира для наркоза.

При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 недель или при появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

Действия при пропуске введения одной или нескольких доз лекарственного препарата.

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции очередную дозу вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата

Капреомицин 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.

Во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как возможно развитие таких побочных эффектов, как головокружение и снижение слуха.

Форма выпуска. Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г активного вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке из картона.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке из картона.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона;

- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона.

Комплектация с растворителем.

Вода для инъекций 5 мл в ампуле стеклянной.

1 флакон и 1 ампула 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) с инструкцией по применению в пачке из картона.

5 флаконов и 5 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ из пленки ПВХ с инструкцией по применению в пачке из картона.

В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. По рецепту.

Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель

ОАО «Красфарма», Россия, 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.

Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44.

Генеральный директор
ОАО «Красфарма»



Н. В. Новикова