

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Капреомицин, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Капреомицин, 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Капреомицин, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Капреомицин, 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капреомицин.

Капреомицин, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 500 мг капреомицина (в виде сульфата).

Капреомицин, 750 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 750 мг капреомицина (в виде сульфата).

Капреомицин, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 1000 мг капреомицина (в виде сульфата).

Капреомицин, 2000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Каждый флакон содержит 2000 мг капреомицина (в виде сульфата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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*.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г в сутки, но не более 20 мг/кг в сутки 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 месяца. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК). Расчет дозы для достижения средней равновесной концентрации в сыворотке 10 мг/мл (исходя из клиренса креатинина):

Клиренс креатинина (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/час-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 функции 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.

Способ применения

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

Внутримышечно

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

Внутривенно

При внутривенной инфузии разведенный раствор капреомицина следует вводить в течение 60 мин.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам с почечной недостаточностью, нарушением слуха, дегидратацией, миастенией *gravis*, паркинсонизмом, пациентам пожилого возраста, одновременным применением капреомицина с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. раздел 4.5) следует применять капреомицин с осторожностью.

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

Повреждение функции 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 нарушением 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 определение содержания калия в сыворотке.

На время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначения.

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 4.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Миорелаксирующий эффект усиливается на фоне проведения общей анестезии с использованием диэтилового эфира, а также при одновременном применении капреомицина с аминогликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови, снижается – 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, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое

действие взаимно усиливается.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Капреомицин противопоказан при беременности.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме профиля безопасности

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	крапивница и макулопапулезная сыпь, лихорадка (при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нейротоксичность, нервно-мышечная блокада
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	ототоксичность (субклиническая и клиническая потеря слуха, шум в ушах и головокружение, обратимые аудиометрические изменения, звон в ушах, вестибулярные нарушения)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	нарушение функции печени (при применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	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
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	боль и уплотнение в месте инъекции, асептический абсцесс, повышенная кровоточивость в месте введения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперурикурия

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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, напоминающий 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, уровня электролитов и клиренса креатинина; для устранения нервно-мышечной блокады – введение ингибиторов холинэстеразы, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J04AB30

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 клетке. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения).

Тесты на чувствительность

Чувствительность штаммов *M. tuberculosis* к капреомицину *in vitro* варьируется 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 ингибирующие 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/мл. Среды, содержащие яичный белок, Lowenstein-Jensen или ATS, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентрацией от 25 до 50 мг/л.

При монотерапии капреомицин быстро вызывает появление резистентных штаммов микробактерий. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

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.

Биотрансформация

При исследовании фармакокинетики однократных доз (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.

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

Элиминация

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде в организме не метаболизируется. Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации, в небольших количествах – с желчью. При внутримышечном введении 1 г капреомицина здоровым добровольцам 52% его выводилось с мочой в течение 12 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 2000 мг препарата в стеклянные флаконы типа I (USP/EP), герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 2 мл, 5 мл растворителя «Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» (РУ ЛП-001960-271212) в полиэтиленовые ампулы из полиэтилена низкой плотности или из полиэтилена для инфузионных и инъекционных препаратов в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи текущего издания.

На ампулы наносят маркировку принтом в соответствии с маркировкой первичной упаковки.

Вторичная упаковка

По 1, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку (если флаконов более одного-пачка с перегородками) из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

В случае комплектации препарата с растворителем для дозировок 500 мг, 700 мг, 1000 мг:

1 флакон с препаратом и 1 ампулу с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл/или 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл/или 10 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл вместе с инструкцией по применению помещают пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

В случае комплектации препарата с растворителем для дозировки 2000 мг:

1 флакон с препаратом и 1 ампулу с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл/или 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл/или 10 флаконов с препаратом и 10 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 1 до 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций помещают в коробку из картона с перегородкой (или без нее) для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Для внутримышечного или внутривенного введения 0,5 г препарата растворяют в 1 мл, 0,75 г препарата растворяют в 1,5 мл, 1 г растворяют в 2 мл, 2 г растворяют в 4 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или воды для инъекций. Для окончательного растворения содержимого флакона следует подождать 2-3 мин. Для внутривенной инфузии растворенный капреомицин следует развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Капреомицин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.