

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капреомицин, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капреомицин.

Каждый флакон содержит 1 г капреомицин (в виде сульфата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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*.

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 пациента.

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 пациентовПациенты 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/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	-	-

* 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.

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

Почечная недостаточность; нарушения слуха; дегидратация; миастения *gravis*; паркинсонизм; пожилой возраст; одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. разделы 4.5.).

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 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.

На время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначения. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время следующей дозы; дозы не удваивают. Одновременный приём со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

Применять капреомицин с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином, 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 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.

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

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, т.к. возможно развитие таких побочных эффектов как головокружение и снижение слуха.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нарушение 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).

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

Нарушение 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 применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротоксичность (повышение азота мочевины в плазме 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 инъекции, асептический абсцесс, повышенная кровоточивость в месте введения.

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Адрес в интернете: 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 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* 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 (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. 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 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, 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 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.

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 ч – 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинической безопасности отсутствуют.

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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 24 или 36 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению в коробку из картона (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

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

Инструкции по приготовлению растворов

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 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. Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. При необходимости для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей разведений.

Таблица разведений

Количество растворителя, добавляемое во флакон вместимостью 10 мл, 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
4,3 мл	5 мл	210 мг*/мл

*Эквивалент активности капреомицина

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

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ»

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2,

тел.: +7 (495) 915-82-26 (многоканальный), +7 (499) 193-71-11,

факс: +7 (495) 942-52-81,

Адрес электронной почты: info@atcl.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ»

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2,

тел.: +7 (495) 915-82-26 (многоканальный), +7 (499) 193-71-11,

факс: +7 (495) 942-52-81,

Адрес электронной почты: info@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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