

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.

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).

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**

Туберкулёз лёгких (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 противотуберкулёзными 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 противотуберкулёзным 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/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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Расчет доз для достижения средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке крови 10 мг/л (исходя из клиренса креатинина).

Таблица 1.

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 расчёт начальной поддерживающей дозы даётся для факультативных доз капреомицина; ожидается, что увеличение интервалов между дозами приведёт к повышению максимальной и снижению минимальной концентрации капреомицина в сыворотке крови по сравнению с более короткими интервалами.

Способ применения

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

Внутримышечно

При внутримышечной инъекции разведенный 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.

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. раздел 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.

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 и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

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

Резюме нежелательных реакций

Нарушения 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 противотуберкулёзными препаратами).

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

Нарушения 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 противотуберкулёзными препаратами).

Нарушения 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, гипوماгнемия, 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@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. Противотуберкулёзный 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 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. 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. Перекрёстная устойчивость часто наблюдается между капреомицином и виомицином. Возможна частичная перекрёстная устойчивость между капреомицином и канамицином, неомицином. Не отмечается перекрёстной 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), введённых внутримышечно и путём 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 мг/л $\pm$ 47 %, что выше, чем после внутримышечного введения.

Концентрация капреомицина в моче в течение 6 часов после введения 1 г составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объём 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 путём 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)

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 0,5 г, 0,75 г капреомицина в прозрачный бесцветный стеклянный флакон (1-го гидролитического класса) вместимостью 10 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой и обжатый колпачком алюминиевым с пластмассовой крышкой. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной, 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 самоклеящуюся.

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

Для внутримышечного или внутривенного введения 0,5 г препарата растворяют в 1 мл, 0,75 г в 1,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин для окончательного растворения содержимого флакона. Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. При необходимости введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей разведения:

Таблица 2.

Количество добавляемое растворителя, 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5,

тел.: +7 (4722) 20-23-19

Адрес электронной почты: factory@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/>.