

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капреомицин.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

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 выделен у данного пациента.

Режим дозирования

Средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г в сутки внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в), но не более 20 мг/кг в сутки в течение 60–120 дней, а затем по 1 г в/м или в/в 2–3 раза в неделю. В случае пропуска инъекции очередную дозу вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12–24 месяца.

Особые группы пациентов***Пациенты пожилого возраста***

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. «Пациенты с нарушением функции почек»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК). Дозы, представленные в таблице ниже, подобраны таким образом, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/мл.

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		
100	5,31	5,6	12,7		
110	5,78	5,2	13,9		

^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.

Способ применения

Капреомицин вводится только парентерально: в/м (предпочтительно) или в/в капельно.

Внутримышечно

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

Внутривенно капельно

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

Инструкции по приготовлению 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) капреомицин следует применять 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. 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.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Во время лечения контролируют также гематологические показатели и функцию печени. Рекомендуется контроль концентрации препарата в крови. 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 (см. раздел 4.9). Незначительное повышение АМК и сывороточного креатинина наблюдалось у большей части пациентов, получавших длительную терапию. 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 значимого появления аномального мочевого осадка и значимого повышения концентрации АМК (или креатинина сыворотки) под действием капреомицина не установлено.

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 очередную дозу вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Миорелаксирующий эффект капреомицина усиливается на фоне проведения общей анестезии с использованием диэтилового эфира, 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 на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

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

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA.

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

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

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: 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: изменения биохимических показателей функции печени были обнаружены 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 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.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Известен один случай развития токсического нефрита, почечной недостаточности и олигурии, приведших к смерти, у пациента с туберкулезом легких и портальным циррозом, получавшего капреомицин (1 г) и аminosалициловую кислоту ежедневно в течение 1 месяца. На аутопсии был обнаружен острый некроз почечных канальцев.

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, строение 1

Телефон «горячей линии» Росздравнадзора: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Головокружение, шум, звон в ушах (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); гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия и нарушения электролитного баланса, напоминающий синдром Бартера.

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.

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

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.

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 (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/л. Среда, содержащие яичный белок, Lowenstein-Jensen или ATS, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентраций 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

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.

Биотрансформация

В организме капреомицин не метаболизируется.

Элиминация

Капреомицин экскретируется главным образом в неизмененном 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 к 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.

Почечная недостаточность

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

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После разведения раствор капреомицина можно хранить в холодильнике не более 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1 г действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и инструкция по медицинскому применению в пачке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество инструкций по медицинскому применению в коробке картонной.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Для внутримышечного введения содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида. Следует подождать 2–3 мин до полного растворения содержимого флакона. Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхненаружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра), поскольку поверхностная

инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептических абсцессов.

Для внутривенной инфузии приготовленный, как указано выше, раствор капреомицина добавляют к 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Вводят внутривенно капельно в течение 60 мин.

При необходимости для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей 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.

Перед введением приготовленные растворы препарата следует проверить на отсутствие видимых механических включений. В противном случае запрещается использовать приготовленный раствор.

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

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

Е-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

Е-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

10. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

11. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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