

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.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капреомицин.

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

Каждый флакон содержит 500,0 мг капреомицина (в виде сульфата).

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

Каждый флакон содержит 750,0 мг капреомицина (в виде сульфата).

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

Каждый флакон содержит 1000,0 мг капреомицина (в виде сульфата).

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

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.

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Бесцветная прозрачная жидкость.

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Перед началом терапии необходимо подтвердить наличие у пациента чувствительного к капреомицину штамма *Mycobacterium tuberculosis*.

Режим дозирования

Средняя доза капреомицина составляет 1000 мг/сут, не более 20 мг/кг/сут.

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 нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК) согласно нижеследующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/час × 10 ²)	Период полувыведения (часы)	Доза (мг/кг) для следующих дозировочных интервалов		
			24 часа	48 часов	72 часа
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	—	—

Способ применения

Капреомицин вводят внутримышечно (в/м) (глубоко) или в/в (капельно путем инфузии длительностью 60 минут) 1 раз в сутки в течение 60–120 дней, а затем – по 1000 мг 2 или 3 раза в неделю в течение 12–24 месяцев в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Внутримышечно

При в/м 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.

Особые указания

При необходимости применения препарата пациентам с хронической почечной недостаточностью, нарушениями слуха следует сопоставить соотношение ожидаемой пользы от терапии и риска дополнительного нарушения функции VIII пары черепных нервов и повреждения почек.

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. Рекомендуются 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 почечных 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 почечных 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 чаще у пациентов с нарушением функции почек или обезвоживанием, а

также при одновременном применении препаратов, оказывающих ототоксическое действие.

Такие пациенты часто испытывают головокружение и шум в ушах.

После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич, риск развития которых выше на фоне применения эфира для наркоза.

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

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекцию 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 не требуется; при исходной нарушенной функции почек дозу уменьшают в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2.).

Из-за риска взаимного усиления нефро- и ототоксического эффекта одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется; с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином следует применять с осторожностью.

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 препаратами (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксином, коллистиметатом натрия, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение при беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания 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

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>	При одновременном применении капреомицина и других противотуберкулезных препаратов - крапивница и кожные высыпания в виде пятен и узелков (макулопапулезная сыпь), сопровождающиеся иногда лихорадочной реакцией.
<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 показателей функции печени при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами, которые вызывают изменения функции печени.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выведения 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, повышенная кровоточивость в месте инъекции, асептический абсцесс.
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Гипокалиемия, гипомagnesемия, гипокальциемия, гиперурикурия.

Сообщение 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
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, гипомagneмизм и нарушения электролитного баланса, напоминающий синдром Бартера, острый некроз почечных канальцев.

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 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* 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. Капреомицин имеет полную перекрестную устойчивость с виомицином, частичную перекрестную устойчивость – с некоторыми антибиотиками-аминогликозидами (в т.ч. с канамицином и неомицином). Не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом, этамбутолом.

Капреомицин оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

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 больных 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 в/м введения.

Элиминация

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде. Его концентрация в моче в течение 6 часов после введения 1000 мг составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл). При внутримышечном введении 1000 мг капреомицина здоровым добровольцам 52 % его выводилось с мочой в течение 12 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Вода для инъекций

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

2 года.

Восстановленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при 2–8 °С.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

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

Комплект с растворителем Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

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

Комплект с растворителем Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 %

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Препарат

По 622,0 мг, 932,0 мг, 1244,0 мг порошка во флаконы из трубки стеклянной бесцветного стекла 1-го гидролитического класса номинальной вместимостью 10 мл, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 50 флаконов с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью или на коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или офсетной или самоклеящуюся этикетку.

Растворитель Вода для инъекций

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

По 1 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Растворитель Натрия хлорид

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

По 1 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Упаковка в комплекте с растворителем – водой для инъекций или 0,9 % раствором натрия хлорида.

В комплект входят:

- а) 1 флакон с препаратом и 1 контурная ячейковая упаковка с 1 ампулой растворителя;
- б) 5 флаконов с препаратом и 1 контурная ячейковая упаковка с 5 ампулами растворителя;
- в) 10 флаконов с препаратом и 2 контурные ячейковые упаковки с 5 ампулами растворителя в каждой.

Комплект помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

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

Приготовление растворов

Для внутримышечного введения содержимое флакона: 500 мг, 750 мг или 1000 мг растворяют соответственно в 1 мл или 1,5 мл или 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций (следует подождать 2–3 мин до полного растворения порошка).

Для внутривенного капельного введения приготовленный таким же образом раствор капреомицина растворяют в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

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

После разведения раствор можно хранить в холодильнике не более 24 часов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Капреомицин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC