

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

Капреомицина сульфат, 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 капреомицина (в форме капреомицина 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**

Препарат Капреомицина сульфат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения туберкулеза 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* (*M. tuberculosis*)) в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Перед применением препарата следует определить чувствительность к капреомицину выделенного штамма *M. 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, а затем по 1 г 2–3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12–24 месяцев.

Пропуск дозы

В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

Особые группы пациентовПациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (Таблица 1). Эти дозы подобраны так, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке крови 10 мг/л.

Таблица 1. Расчет дозы для достижения средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/мл (исходя из клиренса креатинина)

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 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 крови по сравнению с более короткими интервалами.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Капреомицина сульфат у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

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.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к капреомицина сульфату.

Беременность (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Капреомицина сульфат следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях:

- почечная недостаточность;
- нарушения слуха;
- дегидратация;
- миастения *gravis*;
- паркинсонизм;
- пожилой возраст (старше 65 лет);
- одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. раздел 4.5).

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 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 прием 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, колестиметатом 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

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как возможно развитие таких нежелательных реакций как головокружение и снижение слуха.

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 противотуберкулезными 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 противотуберкулезными 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, цилиндурия, 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.

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 сообщения 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 в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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, напоминающие 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: препараты, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные препараты; антибиотики.

Код АТХ: J04AB30.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы *M. 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. Среда, содержащая 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 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.

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 можно хранить в холодильнике не более 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1,0 г препарата во флаконы из прозрачного стекла (тип II и тип III) вместимостью 10 мл, герметично закупоренные резиновыми медицинскими стерильными пробками из галогенированного бутылкаучука, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными типа «FLIPP OFF».

На каждый флакон наклеивают этикетку.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Приготовление раствора препарата

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 2).

Таблица 2. 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

При хранении раствор может приобрести бледно-соломенный цвет или потемнеть (процесс не сопровождается потерей активности или повышением токсичности).

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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