

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).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.
Порошок белого или почти белого цвета.

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 для пациентов с нормальной функцией почек 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:

Расчет доз для достижения средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке крови 10 мг/л (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 расчёт 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.

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 внутримышечной инъекции растворенный капреомицин вводят глубоко в 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

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 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 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.

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.

Применять капреомицин с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином, которые могут оказывать ототоксическое действие, 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. Миорелаксирующий эффект снижается при одновременном применении с неостигмина метилсульфатом.

В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными препаратами (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

Применение при беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости применения препарата в период лактации 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 скорости 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>	Крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка (при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами)
<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 функции печени (при совместном применении капреомицина с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в 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
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Боль и уплотнение в месте введения, асептический абсцесс, повышенная кровоточивость в месте введения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Гипокалиемия, гипомagneмия, 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, концентрации 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 *Mycobacterium tuberculosis* 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 (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 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 капреомицина с аминогликозидами (в т.ч. с канамицином, 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 1000 мг 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 1000 мг капреомицина в течение 30 дней и более не приводит к его какому-либо значительному накоплению у большинства пациентов с нормальной и сниженной почечной функцией.

Капреомицин не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер.

Биотрансформация

При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1000 мг), 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 составляет 30 мг/л $\pm$ 47 %, что выше, чем после внутримышечного введения.

Элиминация

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде, в организме не метаболизируется. Выводится в основном почками, путем клубочковой фильтрации, в небольших количествах – с желчью. Его концентрация в моче в течение 6 часов после введения 1000 мг составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл), в течение 12 часов – 50-60 % дозы. 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

Вспомогательные вещества 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)

3 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 упаковки

По 500 мг, 750 мг и 1000 мг действующего вещества (капреомицина) во флаконы вместимостью 10 мл из стекла марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или пробками резиновыми бромбутиловыми и обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров:

50 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку 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 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 для инъекций или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минут до полного растворения содержимого флакона.

Для внутривенного капельного введения приготовленный таким же образом раствор капреомицина разбавляют 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят в течение 60 минут.

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

После разведения допускается хранение раствора капреомицина при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ не более 8 часов, при температуре $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ (в холодильнике) не более 24 часов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
телефон: +7 (499) 189-63-25

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО»
129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4.
Тел. +7 (499) 189-63-25

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