

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капреомицин

Регистрационный номер: ЛП-000215

Торговое наименование: Капреомицин

Международное непатентованное наименование (МНН): капреомицин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: капреомицина сульфат (в пересчете на капреомицин) - 500 мг, 750 мг, 1000 мг.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик

Код АТХ: [J04AB30]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы *Mycobacterium tuberculosis*. 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 (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. 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. 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.

Фармакокинетика

Капреомицин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (менее 1%), поэтому вводится в организм только парентерально. Максимальная концентрация в сыворотке C_{max} достигается через 1–2 часа после внутримышечного введения 1 г капреомицина и составляет 28–32 мг/л, соответственно (от 20 до 47 мг/л). Через 24 часа в сыворотке сохраняются низкие концентрации капреомицина.

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 внутримышечного введения.

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

В организме капреомицин не метаболизируется.

Капреомицин выводится в основном почками (в течение 12 ч – 50–60% дозы) путем клубочковой фильтрации главным образом в неизменном виде, в небольших количествах – с желчью. Его концентрации в моче в течение 6 часов после введения в дозе 1 г составляют в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл).

Капреомицин не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение 30 дней при нормальной функции почек. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается и появляется тенденция к кумуляции.

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*.

Противопоказания

Гиперчувствительность к капреомицину, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Почечная недостаточность, нарушения слуха, дегидратация, миастения gravis, паркинсонизм, пожилой возраст, одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности противопоказано.

При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в).

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

Средняя доза капреомицина составляет 1 г/сут, не более 20 мг/кг/сут.

Капреомицин вводят внутримышечно (глубоко) или внутривенно (капельно путем инфузии длительностью 60 минут) 1 раз в сутки в течение 60–120 дней, а затем – по 1 г 2 или 3 раза в неделю. Капреомицин применяют только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Лечение туберкулеза следует продолжать 12–24 месяца.

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина согласно нижеследующей таблице. Эти дозы подобраны таким образом, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в плазме 10 мг/мл.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/ч · 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	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
60	3,4	8,8	8,16	
80	4,35	6,8	10,4 ^b	
100	5,31	5,6	12,7 ^b	
110	5,78	5,2	13,9 ^b	

^a Для пациентов со сниженной почечной функцией расчет начальной поддерживающей дозы дается для факультативных дозировочных материалов; ожидается, что увеличение интервалов между дозами приведет к повышению максимального и снижению минимального уровня капреомицина в сыворотке по сравнению с более короткими интервалами.

^b Обычная дозировка для пациентов с нормальной функцией почек, составляющая 1 г в сутки и не превышающая 20 мг/кг/сут, вводится в течение 60–120 дней, а затем вводится по 1 г 2 или 3 раза в неделю.

Приготовление растворов и введение

Для внутримышечного введения содержимое флакона 0,5 г, 0,75 г, 1 г растворяют соответственно в 1 мл, 1,5 мл, 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций (следует подождать 2–3 мин до полного растворения порошка).

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

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

Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона, содержащего 1 г препарата. Для введения дозы менее 1 г из такого флакона рекомендуется пользоваться следующей таблицей разведений:

Количество растворителя, добавляемое во флакон емкостью 10 мл, содержащий дозу 1 г	Объем раствора капреомицина для инъекций	Концентрация раствора (приблизительно)
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.

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.

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка), нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

Со стороны центральной нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность (субклиническая и клиническая потеря слуха, шум в ушах и головокружение, обратимые аудиометрические изменения, звон в ушах, вестибулярные нарушения).

Со стороны печени: нарушение показателей функции печени при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами, которые вызывают изменения функции печени.

Аллергические реакции: при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами – крапивница и макулопапулезная сыпь, сопровождающиеся иногда лихорадочной реакцией.

Со стороны кроветворной системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Местные реакции: боль и уплотнение и усиленная кровоточивость в месте инъекции, асептические абсцессы.

Если Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: головокружение, шум, звон в ушах, вертиго (поражение ветвей VIII пары черепных нервов), снижение общего тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич), нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия) и острый некроз почечных канальцев.

При передозировке у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующей хронической почечной недостаточностью, а также получающих другие нефротоксичные препараты, риск развития некроза почечных канальцев повышается.

Лечение: симптоматическая терапия, направленная на поддержание дыхания и кровообращения; контроль концентрации газов крови и электролитного баланса; 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 антихолинэстеразных лекарственных средств, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром диэтиловым, снижается – неостигмина метилсульфатом.

В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин); с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

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 капреомицина 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 концентрации 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 аномального мочевого осадка. При повышении концентрации азота мочевины более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением концентрации 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 чаще 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.

При необходимости применения препарата пациентам с почечной недостаточностью, нарушением слуха, дегидратацией, пациентам пожилого возраста следует сопоставить соотношение ожидаемой пользы терапии и риска нарушения функции VIII пары черепных нервов и повреждения почек.

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 «Способ применения и дозы»).

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

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время приема препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, 750 мг, 1000 мг.

500 мг, 750 мг, 1000 мг капреомицина во флаконы вместимостью 10 мл, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1, 5, 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачки из картона.

50 флаконов с 5 инструкциями по применению помещают в коробки из картона для поставки в стационары.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное**удостоверение/Производитель/Организация, принимающая претензии**

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел./факс: (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru

www.kurgansintez.ru