

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАПРЕОМИЦИН-ФЕРЕИН®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Капреомицин-Ферейн®

Международное непатентованное название: капреомицин

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

Состав:

1 флакон содержит:

Активное вещество:

капреомицина сульфат - 622 мг, 932 мг, 1244 мг

(в пересчете на капреомицин) 500 мг, 750 мг, 1000 мг

Описание: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик

Код АТХ: J04AB30

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, обнаруживаемых у людей. 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/мл. Среды, содержащие яичный белок, Lowenstein-Jensen или ATS, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентрацией от 25 до 50 мг/л.

Перекрестная устойчивость. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов, имеет полную перекрестную устойчивость с виомицином и частичную – с аминогликозидами.

Не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом, этамбутолом. Оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

Фармакокинетика. Капреомицин не всасывается в достаточном количестве из желудочно-кишечного тракта и поэтому должен вводиться парентерально. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (ТС_{max}) – 1-2 ч после внутримышечного (в/м) введения 1000 мг и ее величина составляет 20-47 мг/л; после 10 ч – 4 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 больных с нормальной и сниженной почечной функцией. При внутримышечном введении 1000 мг капреомицина здоровым добровольцам 52% его выводилось с мочой в течение 12 часов.

После внутривенной (в/в) инфузии в течение 1 ч в дозе 1000 мг максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) составляет 30-50 мг/л. Биодоступность при в/в и в/м введении одинакова. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер. В организме не метаболизируется. Выводится в основном почками (в течение 12 ч – 50-60 % дозы) путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, в небольших количествах – с желчью.

Не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1000 мг в течение 30 дней при нормальной функции почек. При нарушении функции почек период полувыведения (T_{1/2}) увеличивается и появляется тенденция к кумуляции.

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*.

Противопоказания

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

С осторожностью

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

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

Капреомицин для инъекций может применяться внутримышечно или внутривенно.

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

Средняя доза капреомицина для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1000 мг/сут, но не более 20 мг/кг/сут.

Вводят внутримышечно (глубоко) или внутривенно (капельно, путем инфузии длительностью 60 мин) 1 раз в сутки в течение 60-120 дней, далее по 1000 мг 2 или 3 раза в неделю в течение 12-24 месяцев в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Больным с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК).

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/час · 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 больных 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 по сравнению с более короткими интервалами.

** обычная доза для больных с нормальной функцией почек, составляющая 1000 мг/сут и не превышающая 20 мг/кг/сут, вводится в течение 60-120 дней, а затем вводится по 1000 мг 2 или 3 раза в неделю.

Для в/м введения содержимое флакона (500 мг, 750 мг, 1000 мг) растворяют соответственно в 1 мл, 1,5 мл, 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минуты до полного растворения содержимого. Вводят путем глубокой в/м инъекции, поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептических абсцессов.

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

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в плазме крови, снижение выведения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка (цилиндры, эритроциты, лейкоциты)), токсический нефрит, возможны нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

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

Со стороны органов чувств: ототоксичность – глухота (субклиническая и клинически выраженная, в т.ч. необратимая), шум в ушах, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени (при применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

Местные реакции: боль и уплотнение в месте инъекции, асептический абсцесс.

Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь сопровождающаяся иногда лихорадочной реакцией.

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

Передозировка

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

Лечение: при нормальной функции почек – гидратация с поддержанием мочеобразования в объеме 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, концентрации электролитов и КК; для

устранения нервно-мышечной блокады – введение ингибиторов холинэстеразы, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ, симптоматическая терапия, направленная на поддержание дыхания и кровообращения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Исследование функции почек следует проводить до лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуется контроль концентрации капреомицина в крови.

До начала лечения следует провести аудиометрию и оценку вестибулярной функции и 1 раз в неделю в ходе лечения.

Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени.

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

С осторожностью следует применять при почечной недостаточности, нарушении слуха, дегидратации, пожилом возрасте. При необходимости назначения препарата в таких случаях следует сопоставить соотношение ожидаемой пользы терапии и риска нарушения функции VIII пары черепных нервов и повреждения почек.

С осторожностью назначают капреомицин (как и другие антибиотики) пациентам с какими-либо формами аллергии, в том числе и лекарственной.

Нефротоксический эффект связан с концентрацией капреомицина в сыворотке крови. Отмечалось повреждение почек с некрозом канальцев, повышением концентрации азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появлением аномального мочевого осадка. Очень частые случаи незначительного повышения АМК и креатинина сыворотки наблюдались у больных, проходивших длительное лечение. Для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксичные препараты, риск развития острого некроза канальцев значительно выше. В большом проценте этих случаев отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов. 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 больного, снижения дозы или полной отмены препарата. Клинически значимое появление

аномального мочевого осадка и значимое повышение концентрации АМК (или креатинина сыворотки) под действием капреомицина не установлено.

Риск поражения улиточного 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. Часто такие больные испытывают головокружение и шум в ушах.

Всегда назначается в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

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. У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата не требуется, при нарушенной функции почек дозу уменьшают в зависимости от КК (см. раздел «Способ применения и дозы»).

После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич.

Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне лекарственных средств, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного ее прекращения в послеоперационном периоде).

При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 недель или при появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время применения 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 или 1000 мг.

По 500 мг, 750 мг или 1000 мг капреомицина во флаконы, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.

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

5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки с флаконами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров.

10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата, адрес для направления претензий

ЗАО «Брынцалов-А»

Юридический адрес: Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55 <http://www.ferain.ru>; e-mail: info@ferain.ru

Адрес для направления претензий: ЗАО «Брынцалов-А»

Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

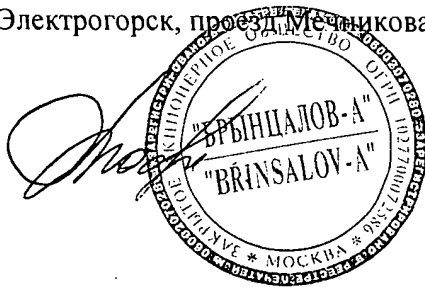
Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55

Адрес места производства: ЗАО «Брынцалов-А»

Россия, 142530, Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мещаникова, д. 1

Генеральный директор

ЗАО «Брынцалов-А»



Московская З.И.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Капреомицин-Ферейн®

наименование лекарственного препарата

**порошок для приготовления раствора для внутривенного и
внутримышечного введения 500 мг, 750 мг, 1000 мг**

лекарственная форма, дозировка

ПАО «Брынцалов-А», Россия

(название фирмы-производителя, страна)

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » **02 05 17** 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
1	2
<p>Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата, адрес для направления претензий</p> <p>ЗАО «Брынцалов-А»</p> <p><u>Юридический адрес:</u></p> <p>Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1</p> <p>Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55</p> <p>http://www.ferain.ru; e-mail: info@ferain.ru</p>	<p>Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата, адрес для направления претензий</p> <p>ПАО «Брынцалов-А»</p> <p><u>Юридический адрес:</u></p> <p>Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1</p> <p>Тел.: 8(499)611-54-91</p> <p>Тел./факс: 8(499)611-13-55</p> <p>http://www.ferain.ru e-mail: info@ferain.ru</p>

Старая редакция	Новая редакция
1	2
<p><u>Адрес для направления претензий:</u></p> <p>ЗАО «Брынцалов-А» Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1 Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55</p> <p><u>Адрес места производства:</u></p> <p>ЗАО «Брынцалов-А» Россия, 142530, Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д.1</p>	<p><u>Адрес для направления претензий:</u></p> <p>ПАО «Брынцалов-А» Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1 Тел.: 8(499)611-54-91 Тел./факс: 8(499)611-13-55</p> <p><u>Адрес места производства:</u></p> <p>ПАО «Брынцалов-А» Россия, 142530, Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д.1</p>

Генеральный директор
 ПАО «БРЫНЦАЛОВ-А»



З.И. Московская

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СОГЛАСОВАНО
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Капреомицин-Ферейн®

(наименование лекарственного препарата)

Капреомицин

(международное непатентованное или химическое наименование)

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

(лекарственная форма, дозировка)

ПАО «Брынцалов-А», Россия

(наименование фирмы-производителя, страна)

Изменение № 2

Дата внесения изменения « ____ » 260319 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
1	2
<p>Состав:</p> <p>1 флакон содержит:</p> <p><i>Активное вещество:</i></p> <p>капреомицина сульфат – 622 мг, 932 мг, 1244 мг (в пересчете на капреомицин – 500 мг, 750 мг, 1000 мг)</p>	<p>Состав:</p> <p>1 флакон содержит:</p> <p><i>действующее вещество:</i> капреомицина сульфат – 622 мг, 932 мг, 1244 мг (в пересчете на капреомицин – 500 мг, 750 мг, 1000 мг)</p>
<p>Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, 750 мг или 1000 мг.</p> <p>По 500 мг, 750 мг или 1000 мг капреомицина во флаконы, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.</p> <p>1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p>	<p>Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, 750 мг или 1000 мг.</p> <p>По 500 мг, 750 мг или 1000 мг капреомицина во флаконы, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.</p> <p>По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p>

<p>5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.</p> <p>5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.</p> <p>1 или 2 контурные ячейковые упаковки с флаконами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p> <p><i>Упаковка для стационаров</i></p> <p>10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.</p>	<p>По 5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.</p> <p>По 5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.</p> <p>По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с флаконами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p> <p><i>Упаковка для стационаров</i></p> <p>По 10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.</p>
<p>Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата, адрес для направления претензий</p> <p>ЗАО «Брынцалов-А»</p> <p><u>Юридический адрес:</u> Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1</p> <p>Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55 http://www.ferain.ru; e-mail: info@ferain.ru</p> <p><u>Адрес для направления претензий:</u> ЗАО «Брынцалов-А»</p> <p>Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1</p> <p>Тел.: 8 (499) 611-54-91; тел./факс: 8 (499) 611-13-55</p>	<p>Производитель/организация, принимающая претензии</p> <p>ПАО «Брынцалов-А»</p> <p><i>Юридический адрес:</i></p> <p>Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1; тел.: 8(499)611-54-91; тел./факс: 8(499)611-13-55; http://www.ferain.ru; e-mail: info@ferain.ru.</p> <p><i>Адрес места производства:</i></p> <p>ПАО «Брынцалов-А»</p> <p>Россия, 142530, Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д. 1</p> <p><i>Адрес для направления претензий:</i></p> <p>ПАО «Брынцалов-А»</p> <p>Россия, 117105, г. Москва,</p>

<p><u>Адрес места производства:</u> ЗАО «Брынцалов-А» Россия, 142530, Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д. 1.</p>	<p>ул. Нагатинская, д. 1; тел.: 8(499)611-54-91; тел./факс: 8(499)611-13-55.</p>
---	--

Генеральный директор
ПАО «Брынцалов-А»

З.И. Московская