

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
КАПРЕОМИЦИН**

**Регистрационный номер:** ЛП-005641 от 09.07.2019

**Торговое наименование:** Капреомицин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** капреомицин

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

**Состав**

на 1 флакон:

Капреомицина сульфат 622,0 мг, 933,0 мг, 1244,0 мг, 2488,0 мг

в пересчете на капреомицин 500,0 мг, 750,0 мг, 1000,0 мг, 2000,0 мг

**Описание**

Порошок белого или почти белого цвета

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик

**КОД АТХ:** J04AB30

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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 (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.

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.

**Фармакокинетика**

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 сохранились

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. При внутримышечном введении 1 г капреомицина здоровым добровольцам 52% его выводилось с мочой в течение 12 часов.

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 экскретируется главным образом в неизменном виде. Его концентрации в моче в течение 6 часов после введения 1 г составляют в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл).

### **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.

### **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», «Особые указания»)

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение при беременности противопоказано.

При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания 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.

Пациентам 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 <sup>2</sup> )	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 по сравнению с более короткими интервалами.

\*\* обычная доза для пациентов 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.

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.

Для в/м введения содержимое флакона (500 мг, 750 мг, 1000 мг; 2000 мг) растворяют соответственно в 1 мл, 1,5 мл, 2 мл, 4 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 почек и мочевыводящих путей:* 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.

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

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

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

*Со стороны иммунной системы:* при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами - крапивница и макулопапулезная сыпь, сопровождающиеся иногда лихорадочной реакцией.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

*Прочие:* гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперурикурия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль и уплотнение в месте инъекции, асептический абсцесс.

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

#### **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, напоминающий 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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), 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 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.

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.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

Применять капреомицин с полимиксинами, 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 «Способ применения и дозы»).

#### **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, так как возможно развитие таких побочных эффектов, как головокружение и снижение слуха.

#### **Форма выпуска:**

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 2000 мг.

#### ***Первичная упаковка***

По 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 2000 мг препарата в стеклянные флаконы типа I (USP/EP), герметично закупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 2 мл, 5 мл растворителя «Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» (РУ ЛП-001960-271212) в полиэтиленовые ампулы из полиэтилена низкой плотности или из полиэтилена для инфузионных и инъекционных препаратов в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи текущего издания.

На ампулы наносят маркировку принтером в соответствии с маркировкой первичной упаковки.

#### ***Вторичная упаковка***

По 1, 5, или 10 флаконов с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

#### **В случае комплектации препарата с растворителем для дозировок 500 мг, 750 мг, 1000 мг:**

1 флакон с препаратом и 1 ампулу с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл/ или 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл/ или 10 флаконов с препаратом и 10 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 2 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

#### **В случае комплектации препарата с растворителем для дозирования 2000 мг:**

1 флакон с препаратом и 1 ампулу с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл/ или 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл/ или 10 флаконов с препаратом и 10 ампул с растворителем («Натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %» РУ ЛП-001960-271212) по 5 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 1 до 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций помещают в коробку из картона с перегородкой (или без нее) для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Срок годности**

Препарат: 3 года.

Растворитель: 5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

**Производитель:**

АО «Фармасинтез», Россия.

*Юридический адрес:* Россия, 664007, г. Иркутск,

ул. Красногвардейская д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург 184.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург 184,

тел.: 8-800-100-1550, [www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)