

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Капреомицин

**Регистрационный номер:** ЛСР-000014.

**Торговое название препарата:** Капреомицин.

**Международное непатентованное название:** капреомицин.

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

**Состав на 1 флакон:** капреомицина сульфат в пересчете на капреомицин - 1,0 г.

**Описание:** белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик.

**Код АТХ:** J04AB30.

#### Фармакологические свойства

**Фармакодинамика.** Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие.

Активен в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, обнаруживаемых у людей. Чувствительность 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 (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.

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.** Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (менее 1 %), поэтому должен вводиться парентерально. После внутримышечного (в/м) введения 1 г капреомицина максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1-2 ч и составляет от 20 до 47 мг/л. Через 24 часа в сыворотке сохранялись низкие концентрации препарата.  $C_{max}$  в плазме крови после однократной внутривенной (в/в) инфузии 1 г капреомицина наблюдается в конце инфузии и составляет 30 мг/л  $\pm 47$  %, что выше, чем после внутримышечного введения. При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1 г), введенных внутримышечно и путем внутривенной инфузии (в течение 1 ч) установлено, что площадь под кривой, отражающей концентрацию капреомицина во времени, была одинаковой для обоих путей введения.

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде. Его концентрация в моче в течение 6 ч после введения 1 г составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл). Ежедневное введение 1 г капреомицина в течение 30 дней и более не приводило какому-либо значительному накоплению препарата 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 ч.

При нарушении функции почек период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) увеличивается.

**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», «Особые указания»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Противопоказан к применению при беременности. 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).

Средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г/сутки, но не более 20 мг/кг/сутки. Она вводится в течение 60-120 дней, затем по 1 г/сутки 2-3 раза в неделю.

Капреомицин применяют только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Лечение туберкулеза следует продолжать 12-24 мес.

Пациентам с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК) (см. таблицу). Эти дозы подобраны таким образом, чтобы достичь средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/мл.

**Дозирование препарата Капреомицин  
у пациентов с хронической почечной недостаточностью**

| Клиренс<br>креатинина<br>(мл/мин) | Клиренс<br>капреомицина<br>(л/кг/час • 10 <sup>2</sup> ) | Период<br>полувыведения<br>(ч) | Доза <sup>а</sup> (мг/кг) для следующих<br>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                                                     | 20,0                           | 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 <sup>б</sup>                                                      |      |      |
| 100                               | 5,31                                                     | 5,6                            | 12,7 <sup>б</sup>                                                      |      |      |
| 110                               | 5,78                                                     | 5,2                            | 13,9 <sup>б</sup>                                                      |      |      |

<sup>а</sup> - для пациентов со сниженной почечной функцией расчет начальной поддерживающей дозы дается для факультативных дозировок капреомицина; ожидается, что увеличение интервалов между дозами приведет к повышению максимальной и снижению минимальной концентрации капреомицина в сыворотке по сравнению с более короткими интервалами.

<sup>б</sup> - обычная доза для пациентов с нормальной функцией почек, составляющая 1 г/сут 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.

*Использование в педиатрии.*

Безопасность и эффективность применения капреомицина у детей до 18 лет не установлены.

**Приготовление растворов и введение**

Для в/м введения содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин до полного растворения

содержимого флакона. Полученный раствор вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра), поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептических абсцессов.

Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона.

Для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться таблицей разведений:

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

Для в/в капельного введения раствор готовят в два этапа.

1 этап - содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 мин до полного растворения содержимого флакона.

2 этап - полученный при первичном разведении раствор капреомицина добавляют к 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Вводят внутривенно капельно в течение 60 мин.

Раствор может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности. После разведения все растворы капреомицина можно хранить в холодильнике не более 24 ч.

**Побочное действие.** *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нефротоксичность (уменьшение выделения фенолсульфонфталеина, повышение концентрации азота мочевины крови, появление аномального мочевого осадка); возможны нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита.

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* изменения биохимических показателей функции печени было обнаружено у пациентов, которые получали капреомицин для инъекций в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, о которых известно, что они вызывают изменения функции печени; роль капреомицина для инъекций в проявлении этих нарушений неясна.

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

*Нарушения со стороны иммунной системы:* при одновременном применении капреомицина с другими противотуберкулезными препаратами - крапивница, макулопапулезная сыпь, сопровождающаяся иногда лихорадочной реакцией.

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

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* при внутримышечном введении - болезненность, уплотнение, асептический абсцесс в месте инъекции.

**Передозировка.** *Симптомы:* головокружение, шум, звон в ушах, вертиго (поражение улиткового и преддверного нервов (ветви VIII пары черепных нервов)); могут развиваться снижение общего мышечного тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич) (после быстрого внутривенного введения больших доз); электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия). При передозировке у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующей хронической почечной недостаточностью, обезвоживанием, а также получающих другие нефротоксичные препараты риск развития некроза почечных канальцев повышается.

*Лечение:* при нормальной функции почек - гидратация с поддержанием мочеобразования на скорости 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, концентрации электролитов и клиренса креатинина; симптоматическая терапия, направленная на поддержание дыхания и кровообращения; для устранения нервно-мышечной блокады - введение ингибиторов холинэстеразы, 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), полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

**Особые указания.** При необходимости назначения 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.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуются контроль концентрации капреомицина в крови. Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени. Поскольку во время

лечения может развиваться гипокалиемия, следует ежемесячно проводить определения содержания калия в сыворотке.

Нефротоксический эффект связан с концентрацией капреомицина в сыворотке крови. Отмечались повышение концентрации азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появление аномального мочевого осадка. При передозировке может развиваться повреждение почек с некрозом канальцев. Частые случаи незначительного повышения АМК и креатинина сыворотки наблюдались у пациентов, проходивших длительное лечение. 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 пациента, 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.

Аудиометрию и оценку вестибулярной функции следует проводить до начала лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. Риск поражения улиткового 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. Частыми симптомами ототоксичности являются головокружение и шум в ушах. С осторожностью назначают капреомицин (как и другие антибиотики) пациентам с какими-либо формами аллергии, в т.ч. и лекарственной.

Из-за риска взаимного усиления нефро- и ототоксического эффектов одновременный прием с такими противотуберкулезными антибиотиками, как стрептомицин и виомицин, не рекомендуется; с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином следует применять с осторожностью.

После быстрого внутривенного введения больших доз препарата могут наблюдаться снижение общего мышечного тонуса вплоть до нервно-мышечной блокады, риск развития которой выше на фоне применения эфира для наркоза.

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

*Действия при пропуске введения одной или нескольких доз лекарственного препарата.*

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции очередную дозу 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

Капреомицин 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 1,0 г активного вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке из картона.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке из картона.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона.

*Комплектация с растворителем.*

Вода для инъекций 5 мл в ампуле стеклянной.

1 флакон и 1 ампула 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) с инструкцией по применению в пачке из картона.

5 флаконов и 5 ампул по 5 мл в отдельных КЯУ из пленки ПВХ с инструкцией по применению в пачке из картона.

В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.

**Условия хранения.** В 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.

**Условия отпуска.** По рецепту.

**Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель**

ОАО «Красфарма», Россия, 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.

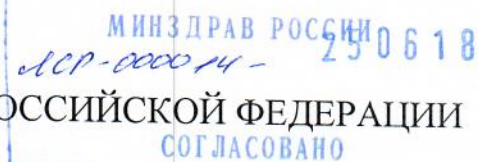
Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44

Генеральный директор  
ОАО «Красфарма»



Н. В. Новикова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационное удостоверение № ЛСР-000014

Дата регистрации 21.03.2007

**ПАО «Красфарма», Россия,  
660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2**

**Капреомицин**

наименование лекарственного препарата

**порошок для приготовления раствора для  
внутривенного и внутримышечного введения, 1,0 г**

лекарственная форма, дозировка

**ПАО «Красфарма», Россия**

наименование производителя, страна

**Изменение № 1**

Дата внесения Изменения «\_\_\_» **25 06 18** 20\_\_ г.

| Старая редакция                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Претензии от потребителей принимает<br/>предприятие-производитель</b><br>ОАО «Красфарма», Россия, 660042,<br>г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.<br>Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44. | <b>Претензии от потребителей принимает<br/>предприятие-производитель</b><br>ПАО «Красфарма», Россия, 660042,<br>Красноярский край, г. Красноярск,<br>ул. 60 лет Октября, зд. 2.<br>Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44. |

Генеральный директор  
ПАО «Красфарма»



И.В. Новикова