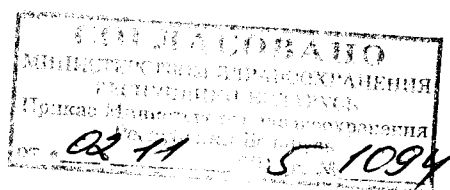


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

КАПРЕОМИЦИН

Торговое название: Капреомицин.

Международное непатентованное название: Капреомицин (Capreomycin).

Форма выпуска: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Описание: белый или почти белый порошок, уплотненный в таблетку, гигроскопичный.

Состав: каждый флакон содержит: *активное вещество:* капреомицин (в виде капреомицина сульфата) – 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, активные в отношении микобактерий. Средства для лечения туберкулеза.

Код АТС: J04AB30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противотуберкулезное средство, полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (МПК – 1,25-2,5 мг/л при определении в жидкой среде). Представляет собой комплекс из 4 микробиологически активных компонентов, структура которых полностью не установлена. Смесь капреомицинов IA, IB, IIA и IIB имеет примерное процентное отношение 25, 67, 3 и 6%. Применяется в форме капреомицина сульфата.

Избирательно активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, локализующихся вне- и внутри клетки. Ингибирует синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов. Возможна перекрестная резистентность между капреомицином и другими лекарственными средствами (канамицином, виомицином и в некоторых случаях – амикацином и неомицином). Перекрестной резистентности не наблюдалось между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом и этамбутолом.

Фармакокинетика

Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта (менее 1%), поэтому применяется парентерально. При внутримышечном введении в дозе 1 г C_{max} в плазме (20-47 мг/л) достигается через 1-2 ч, и через 10 ч концентрация составляет 4 мг/л. После внутривенной однократной инфузии в дозе 1 г C_{max} составляет 30-50 мг/л. AUC при внутривенном и внутримышечном введении одинакова. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер. Не метаболизируется, экскретируется в неизменном виде, преимущественно почками (при введении 1 г капреомицина примерно 50% дозы выводится в течение 12 ч) путем

клубочковой фильтрации и в небольших количествах – с желчью. Концентрация в моче в течение 6 ч после введения в дозе 1 г составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл). У пациентов с нормальной функцией почек не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение 30 дней. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается и проявляется тенденция к кумуляции.

Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста соответствует фармакокинетике взрослых пациентов (при условии, что функция почек не нарушена).

Показания к применению

Капреомицин следует применять совместно с другими (как минимум, еще с одним) противотуберкулезными средствами для лечения легочных форм туберкулеза, вызванных чувствительными к нему штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, в том случае, если противотуберкулезные препараты первого ряда (изониазид, рифампин, этамбутол, аминосалициловая кислота, стрептомицин) неэффективны, или же не могут применяться из-за токсического действия, или присутствия устойчивых туберкулезных бактерий.

Способ применения и режим дозирования

Капреомицин следует применять совместно с другими (как минимум, еще с одним) противотуберкулезными средствами.

Средняя доза составляет 1 г/сутки (не следует превышать дозу 20 мг/кг/сутки). Препарат вводят внутривенно или внутримышечно ежедневно на протяжении 60 или 120 дней, а затем – по 1 г любым из двух способов 2-3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12-24 месяцев. Если нет возможности вводить препараты для инъекций, то при выписке больного из больницы их следует заменить на пероральные формы.

Больным с нарушением функции почек проводят коррекцию дозы и интервала между введениями в зависимости от клиренса креатинина (см. таблицу), чтобы достичь среднего равновесного уровня капреомицина в плазме 10 мг/л. Чем более выражены изменения почек, тем предпочтительнее длительные интервалы между введениями.

Расчет дозы препарата для достижения среднего равновесного уровня капреомицина в плазме крови 10 мг/л, с учетом клиренса креатинина

КК (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/ч $\times 10^2$)	Период полувыведения	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	7,3
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		
100	5,31	5,6	12,7		
110	5,78	5,2	13,9		

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется при условии, что функция почек не нарушена.

Правила приготовления инъекционного раствора

Содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл физиологического раствора или в воде для инъекций. Для окончательного растворения содержимого флакона следует подождать 2-3 минуты. Раствор вводят глубоко внутримышечно. Для внутривенной инфузии

полученный раствор разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят в течение 60 минут.

Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. Для введения дозы менее 1 г рекомендуется пользоваться следующей таблицей разведений:

Количество растворителя, добавляемое во флакон, содержащий 1 г препарата	Полученный объем раствора капреомицина	Концентрация раствора
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

При разведении раствор может приобрести бледно-соломенную окраску (а при проведении инфузии в течение длительного времени и потемнеть), но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности.

Раствор используется свежеприготовленным.

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность – токсический нефрит, повреждение почек с некрозом канальцев, дизурия, почечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови более 20 мг/100 мл (36% случаев) и более 30 мг/100 мл (10% случаев), повышение уровня креатинина в сыворотке крови, появление аномального мочевого осадка: цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия. В единичном случае – нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Со стороны нервной системы: необычная усталость или слабость, сонливость, нервно-мышечная блокада, затруднение дыхания (вследствие понижения тонуса дыхательных мышц) вплоть до остановки дыхания (после быстрого внутривенного введения возможна нейромышечная блокада и дыхательный паралич).

Со стороны органа слуха: ототоксичность – понижение слуха (субклиническое – 11%, клинически выраженное – 3%), в т.ч. необратимое, шум, звон, гудение или ощущение «закладывания» в ушах; вестибулотоксичность – нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, жажда, гепатотоксичность с нарушением функциональных показателей печени (особенно на фоне заболеваний печени в анамнезе).

Аллергические реакции: крапивница, макуло-папулезная кожная сыпь, зуд, покраснение кожи, лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия (вследствие электролитных нарушений).

Со стороны крови: лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия (более 5%), в редких случаях – тромбоцитопения.

Прочие: нарушение электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия; миалгия; болезненность, инфильтрация, развитие стерильных абсцессов или повышенная кровоточивость в месте введения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность, кормление грудью;
- детский возраст (безопасность и эффективность применения не определены).

Передозировка

Если капреомицин попадает внутрь через рот, токсичность маловероятна, так как он плохо всасывается (менее 1%) из интактного желудочно-кишечного тракта.

Симптомы: нарушение функции почек, вплоть до острого некроза канальцев (риск повышается у пожилых, на фоне исходной дисфункции почек, обезвоживания), повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепно-мозговых нервов,

нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания (особенно при быстром в/в введении), электролитный дисбаланс: гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Лечение: при лечении передозировки капреомицином следует иметь в виду возможность передозировки сразу несколькими препаратами, взаимодействия комбинируемых препаратов и особенности фармакокинетики индивидуального больного. Для уменьшения абсорбции из желудочно-кишечного тракта проводится назначение активированного угля, промывание желудка. Повторные дозы угля в течение продолжительного времени могут ускорить ликвидацию некоторых лекарств, которые были абсорбированы. При использовании эвакуации содержимого желудка необходима защита дыхательных путей пациента. Следует обеспечить тщательное наблюдение за больным и поддержание основных жизненных функций: дыхания, кровообращения, концентрации газов крови, уровня электролитов. Больным с нормальной функцией почек следует проводить гидратацию так, чтобы поддерживать отток мочи на уровне от 3 до 5 мл/кг/час (при нормальной функции почек). Следует тщательно контролировать водный баланс, уровень электролитов, клиренс креатинина. Для выведения капреомицина у больных с выраженными нарушениями функции почек можно эффективно применять гемодиализ. Для купирования нервно-мышечной блокады, в т.ч. угнетения дыхания и апноэ – введение антихолинэстеразных средств, препаратов кальция.

Меры предосторожности

Перед началом лечения капреомицином необходимо подтвердить наличие чувствительности к капреомицину штамма *Mycobacterium tuberculosis*. Капреомицин рекомендуется использовать в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, а не в качестве монотерапии.

Капреомицин следует применять с осторожностью у больных с почечной недостаточностью и уже имеющимися нарушениями слуха. Следует сопоставить риск дополнительного нарушения функции VIII пары черепномозговых нервов и повреждения почек с положительным эффектом лечения.

Для пожилых больных, больных с нарушенной почечной функцией или обезвоживанием, больных, получающих другие нефротоксические препараты, гораздо выше риск развития острого некроза канальцев.

Исследование почечной функции следует проводить как до начала лечения, так и еженедельно в ходе лечения капреомицином. Повышение уровня азота мочевины свыше 30 мг/100 мл или другие признаки снижения почечной функции требуют тщательного обследования больного, снижения дозы или полной отмены препарата.

Также следует проводить аудиометрию (1-2 раза в неделю) для диагностики нарушения слуха на высоких частотах, определение показателей функции вестибулярного аппарата, печени – как до начала лечения, так и в процессе лечения капреомицином.

Поскольку во время лечения капреомицином существует риск развития электролитных нарушений (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), следует контролировать концентрации электролитов в крови.

С осторожностью применяют у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, особенно при лекарственной аллергии.

Следует соблюдать ограничения к применению у больных с миастенией, паркинсонизмом, дегидратацией (может возрастать риск токсического действия из-за повышенных концентраций в сыворотке крови).

Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне средств, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного прекращения нервно-мышечной блокады в послеоперационном периоде). Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции дозу лекарственного средства вводят как можно скорее, только если не наступило время

введения следующей дозы; не удваивают дозу. При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 недель или появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

Использование в гериатрии

Клинические исследования безопасности и эффективности применения капреомицина у лиц в возрасте 65 лет и старше не выявили различий в ответе на лечение между пожилыми и молодыми пациентами. Коррекция дозы не требуется при условии, что функция почек не нарушена. Пациентам с нарушением функции почек проводят коррекцию дозы и интервала между введениями в зависимости от клиренса креатинина (см. «Способ применения и режим дозирования»).

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата для лечения детей не установлены.

Применение во время беременности и в период лактации

Противопоказано при беременности (капреомицин проходит через плаценту, адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено). На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание (неизвестно, проникает ли капреомицин в грудное молоко).

В опытах на крысах, получавших суточные дозы ≥ 50 мг/кг (3,5 дозы для человека), показано тератогенное действие, проявлявшееся в появлении у некоторых животных изогнутых ребер.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Не проводили исследований влияния капреомицина на возможность управления транспортными средствами и работы с опасными приспособлениями и механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается. Поэтому не рекомендуется совместное применение капреомицина со стрептомицином и виомицином. Следует соблюдать осторожность при назначении с другими нефротоксическими и ототоксическими лекарственными средствами (полимиксин, колистин и т. д.).

Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром для наркоза, аминогликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови, снижается – неостигмином.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

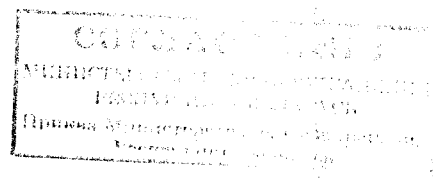
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 1000 мг во флаконы вместимостью 10 мл. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Отпуск из аптек
По рецепту.



Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

