

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Capastat 1 g polvo para solución inyectable.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de capreomicina (como sulfato).

Una vez reconstituida, cada mililitro de solución contiene 0,5 g de capreomicina.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo sólido blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Capreomicina está indicada en el tratamiento de la tuberculosis pulmonaren adultos, causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a capreomicina cuando los fármacos de primera línea no son efectivos o no pueden utilizarse por toxicidad o cepas resistentes (ver sección 5.1). Se utiliza siempre en combinación con uno o más agentes antituberculosos.

Debe tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de antibacterianos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis habitual para adultos, con función renal normal, es de 1 g diario (sin exceder los 20 mg/kg/día) administrada tras su reconstitución mediante una inyección intramuscular profunda durante un período de 60 a 120 días, seguido de 1 g dos o tres veces a la semana. La terapia para la tuberculosis debe mantenerse de 12 a 24 meses.

Para la administración de una dosis de 1 g se debe administrar el contenido completo del vial previa dilución con 2 ml de disolvente. Para dosis menores de 1 g debe usarse la siguiente tabla de diluciones:

Disolvente a añadir (ml)	Volumen aproximado de la solución de capreomicina (ml)	Concentración media aproximada (mg <sup>(1)</sup> /ml) en mg de actividad de capreomicina
2,15	2,85	370
2,63	3,33	315
3,3	4,0	260

4,3	5,0	210
-----	-----	-----

<sup>(1)</sup> Equivalente a la actividad de capreomicina. La concentración aproximada tiene en cuenta el volumen de retención.

*Población pediátrica:* no se ha establecido el uso de este producto en pediatría dado que no se dispone de datos de seguridad en este grupo de pacientes.

*Pacientes de edad avanzada:* en general no se necesita un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada salvo en situaciones en las que la función renal esté alterada.

*Pacientes con insuficiencia renal:* se debe reducir la dosis en función del aclaramiento de creatinina usando las directrices incluidas en la siguiente tabla. Estas dosis se han diseñado para alcanzar un nivel de capreomicina medio en el estado estacionario de 10 µg/ml, en base a los distintos niveles de función renal:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Aclaramiento de capreomicina (l/kg/h x 10 <sup>-2</sup> )	Vida media (horas)	Dosis <sup>(2)</sup> para estos intervalos de dosificación (mg/kg)		
			24 h	48 h	72 h
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	10,70
30	1,97	15,1	4,72	9,45	14,20
40	2,45	12,2	5,87	11,70	
50	2,92	10,2	7,01	14,00	
60	3,40	8,8	8,16		
80	4,35	6,8	10,40		
100	5,31	5,6	12,70		
110	5,78	5,2	13,90		

<sup>(2)</sup> Para pacientes con insuficiencia renal, las estimaciones de dosis de mantenimiento iniciales se dan para intervalos de dosificación opcionales; es de esperar que intervalos de dosificación más prolongados proporcionen niveles pico mayores y niveles valle menores de capreomicina en suero que en los intervalos de dosificación más cortos.

### Forma de administración

Capastat se administra únicamente por vía intramuscular tras su reconstitución con agua para preparaciones inyectables o con solución isotónica de cloruro sódico. El vial de capreomicina (1 g) debe disolverse en 2 ml de agua para preparaciones inyectables o de solución isotónica de cloruro sódico.

Calíentese el frasco suavemente con las manos para facilitar la disolución.

Para obtener una disolución completa se debe esperar dos o tres minutos.

La administración debe realizarse por inyección intramuscular profunda en una masa muscular grande, ya que una inyección superficial puede asociarse a un incremento del dolor y al desarrollo de abscesos estériles.

Capreomicina siempre se administra en combinación con uno o más agentes antituberculosos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Capreomicina debe ser administrada con gran precaución a pacientes con insuficiencia renal o lesión auditiva previa. Debe valorarse los beneficios del tratamiento frente al riesgo potencial de lesión del riñón o del octavo par craneal.

Capreomicina debe usarse únicamente junto con la dosis adecuada de otros medicamentos antituberculosos. El uso de capreomicina en monoterapia permite el desarrollo rápido de cepas resistentes.

Capreomicina es potencialmente ototóxica, por lo que se debe llevar a cabo una audiometría y una valoración de la función vestibular antes de comenzar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo (mensualmente).

Deben realizarse pruebas periódicas de la función renal durante el periodo de tratamiento y usarse dosis reducidas en los pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada (ver sección 4.2).

Las pruebas de función renal deben realizarse tanto antes de iniciar el tratamiento con capreomicina como semanalmente mientras se continúe con el tratamiento.

Deben determinarse frecuentemente los niveles séricos de potasio, magnesio y calcio ya que puede producirse hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia durante el tratamiento con capreomicina.

Se ha estudiado con Capastat (como sulfato) la acción bloqueante neuromuscular periférica que ha sido atribuida a otros antibióticos polipéptidos (sulfato de colistina, sulfato de polimixina, paramomicina y viomicina), y a antibióticos aminoglucósidos (estreptomina, dihidroestreptomina, neomicina y kanamicina). Se demostró un bloqueo neuromuscular parcial después de la administración de grandes dosis intravenosas de Capastat (como sulfato). Esta acción se potenciaba con anestesia con éter (como ha sido comunicada para neomicina) y se antagonizaba con neostigmina.

Los antibióticos, incluyendo la capreomicina deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya mostrado algún tipo de alergia, particularmente a medicamentos.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se recomienda la administración simultánea de otros medicamentos antituberculosos que también tengan potencial ototóxico y nefrotóxico (p. ej. estreptomina, viomicina). Además, también debe tenerse gran precaución con el uso de otros medicamentos que no sean para el tratamiento de la tuberculosis pero que tengan potencial ototóxico o nefrotóxico (p. ej. polimixina, sulfato de colistina, amikacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina, kanamicina y neomicina).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad sobre el uso de capreomicina durante el embarazo. La capreomicina ha demostrado ser teratogénica en ratas a dosis 3,5 veces mayores que la dosis empleada en humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento deberá utilizarse durante el embarazo únicamente cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos potenciales para el feto.

### Lactancia

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se administre a una madre que se encuentre en periodo de lactancia.

### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial carcinogénico, mutagénico o dificultades en la concepción.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Capastat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en pacientes tratados con capreomicina fueron nefrotoxicidad, ototoxicidad, trastornos hepáticos, leucocitosis, leucopenia, trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas observadas en ensayo clínico (n=722 pacientes) y de notificaciones espontáneas.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>						
				Trombocitopenia		Leucocitosis, leucopenia, eosinofilia
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>						
	Ototoxicidad					Tinnitus, vértigo
<i>Trastornos hepatobiliares</i>						
						Resultados anormales en las pruebas de la función hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
						Hipersensibilidad (urticaria y rash maculopapular). Reacciones febriles
<i>Trastornos renales y urinarios</i>						
	Nefrotoxicidad					Alteraciones electrolíticas

						(hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
						Dolor y endurecimiento. Sangrado abundante y abscesos estériles

*Ototoxicidad:* Se percibió pérdida auditiva subclínica en aproximadamente un 11 % de 722 pacientes que fueron tratados con Capastat (como sulfato). Esta pérdida fue de 5 a 10 decibelios en el rango de 4.000 a 8.000 ciclos por segundo (CPS). Apareció una pérdida auditiva clínicamente aparente en un 3 % de los 722 sujetos. Algunos cambios audiométricos fueron reversibles. Otros casos, con pérdida permanente, no fueron progresivos después de la interrupción de Capastat (como sulfato).  
Ha aparecido tinnitus y vértigo.

*Nefrotoxicidad:* Se observó una elevación del Nitrógeno Ureico en Sangre (NUS) por encima de los 20 mg/100ml en el 36 % de 722 pacientes tratados con Capastat (como sulfato). En muchos casos se observó también una disminución de la excreción de rojo de fenol (PSP) y sedimento urinario anormal. En un 10 % de estos casos, la elevación del NUS excedió en 30 mg/100 ml.  
Se notificó un caso de nefritis tóxica en un paciente con tuberculosis y cirrosis portal que fue tratado con Capastat (1 g) (como sulfato) y ácido aminosalicílico diariamente durante un mes. Este paciente desarrolló insuficiencia renal y oliguria, y falleció. La autopsia mostró necrosis tubular aguda subsidiaria.  
Se han notificado alteraciones electrolíticas, entre las que se incluye hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, pudiendo ser serias.

*Trastornos de la sangre:* Se ha observado leucocitosis y leucopenia. La mayoría de los pacientes tratados diariamente con inyecciones de Capastat (como sulfato) han tenido eosinofilia por encima del 5 %, pero disminuyó con la reducción de la dosis de Capastat (como sulfato) a 2 o 3 g a la semana. Se han notificado casos raros de trombocitopenia.

*Trastornos hepáticos:* En presencia de enfermedad hepática preexistente, las pruebas de función hepática seriadas han demostrado una disminución en la excreción de bromosulfoftaleína (BSP) sin producirse cambios en los valores de AST (SGOT) o ALT (SGPT). Se han producido resultados anormales en las pruebas de la de función hepática en muchos pacientes que han sido tratados con Capastat (como sulfato) en combinación con otros agentes antituberculosos de los que también se sabe que producen cambios en la función hepática. No está claro el papel que juega Capastat en la producción de estas anomalías, sin embargo, se recomienda realizar determinaciones periódicas de la función hepática.

*Hipersensibilidad:* Se han observado casos de urticaria y rash maculopapular asociado en algunos casos con reacciones febriles cuando se administraron de forma concomitante Capastat (como sulfato) y otros medicamentos antituberculosos.

*Trastornos en el lugar de inyección:* Se han observado dolor y endurecimiento en el lugar de la inyección. También se ha notificado sangrado abundante y abscesos estériles en estos lugares.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9 Sobredosis

*Signos y síntomas:* Los pacientes de edad avanzada, los pacientes con función renal anormal o deshidratación, y los pacientes en tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar necrosis tubular aguda.

La administración de Capastat (como sulfato) a pacientes con función renal anormal o deshidratación, y a pacientes en tratamiento con medicamentos con toxicidad auditiva aditiva, se ha asociado a lesión de las divisiones vestibular y auditiva del nervio craneal VIII. Estos pacientes presentan frecuentemente mareos, tinnitus, vértigo y pérdida de la agudeza auditiva para tonos altos.

Puede aparecer bloqueo neuromuscular o parálisis respiratoria después de perfusión intravenosa rápida.

Si se ingiere capreomicina, es poco probable que se produzca toxicidad porque ésta se absorbe intacta en menos de un 1 % en el sistema gastrointestinal.

Se han notificado casos de hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y una alteración electrolítica parecida al síndrome de Batter en pacientes con intoxicación con capreomicina.

*Tratamiento:* Se recomienda terapia sintomática y de soporte. La absorción de fármacos a través del tracto intestinal se puede disminuir mediante carbón activado que, en muchos casos, es más efectivo que la emesis o el lavado gástrico. A los pacientes que han recibido una sobredosis de capreomicina y tienen la función renal normal se les debe hidratar para mantener una eliminación de orina de 3-5 ml/kg/h. Debe vigilarse estrechamente el balance de líquidos, los electrolitos y el aclaramiento de creatinina.

La hemodiálisis es efectiva en pacientes con enfermedad renal significativa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, antibióticos, código ATC: J04AB30.

#### Mecanismo de acción:

Capreomicina es activo contra las cepas humanas de *Mycobacterium tuberculosis*.

La sensibilidad *in vitro* de las cepas de *M. tuberculosis* a capreomicina varía según las técnicas y los medios empleados. En general, las concentraciones mínimas inhibitorias para *M. tuberculosis* son menores en medios líquidos libres de proteína de huevo, con rangos entre 1 a 5 µg/ml cuando se utilizan métodos indirectos. Se obtienen concentraciones inhibitorias comparables cuando se usa agar 7H10 para valorar la sensibilidad directa. Cuando se emplean test de sensibilidad indirecta en tubos estándar con medio 7H10, las cepas sensibles son inhibidas por 10 a 25 µg/ml de capreomicina. En los medios que contienen huevo como Löwenstein-Jensen, se requieren concentraciones de 25 a 50 µg/ml para inhibir cepas sensibles.

#### Resistencias:

Con frecuencia existen resistencias cruzadas con viomicina. Se han notificado grados variables de resistencia cruzada con kanamicina y amikacina, que en estudios de susceptibilidad farmacológica fenotípica, se ha asociado a polimorfismos en el componente *rrs* del ribosoma 16S. No se han observado resistencias cruzadas entre capreomicina e isoniacida, ácido aminosalicílico, cicloserina, estreptomicina, etionamida o etambutol.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El sulfato de capreomicina no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal y debe ser administrado de forma parenteral.

### Distribución

En 2 estudios de 10 pacientes cada uno, se alcanzaron concentraciones pico de 1 a 2 horas después de la administración de 1 g de capreomicina intramuscular; y los niveles medios de concentración pico fueron de 28 a 32 µg/ml, respectivamente (margen 20 a 47 µg/ml). Las concentraciones séricas a las 24 horas eran bajas. Sin embargo, inyecciones diarias de 1 g de capreomicina durante 30 días o más, no produjeron acumulación significativa en sujetos con la función renal normal. Dos pacientes con reducción marcada de la función renal tenían concentraciones séricas altas después de la administración del fármaco. Cuando se administró una dosis de 1 g de capreomicina intramuscular a voluntarios sanos, el 52% era excretado en la orina a las 2 horas.

### Eliminación

La capreomicina se excreta en la orina, prácticamente inalterada. Las concentraciones urinarias medias son de 1,68 mg/ml (volumen urinario medio 228 ml) durante las 6 horas siguientes a una dosis de 1 g de capreomicina.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Capastat ha demostrado ser teratogénico en ratas administrado a dosis 3,5 veces la dosis administrada en humanos.

En los estudios de teratogenia se observó una baja incidencia de “costillas onduladas” en crías de ratas hembras tratadas con dosis de 50 mg/kg o más de capreomicina.

Además de la toxicidad renal y del octavo par craneal demostradas en estudios de toxicología animal, se desarrollaron cataratas en dos perros que recibieron dosis de 62mg/kg y 100 mg/kg durante periodos prolongados de tiempo.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

Vial cerrado: 4 años.

Solución reconstituida: 14 días en nevera (entre 2°C y 8°C) o 48 horas a 20°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tapón de goma, vial de cristal transparente con arandela de plástico o aluminio que contiene 1 g de capreomicina base que se presenta como un polvo blanco estéril.

Cada envase contiene 1 vial.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Las soluciones de capreomicina reconstituidas pueden ser almacenadas en nevera (ente 2°C y 8°C) durante 14 días ó 48 horas a 20°C.

Desechar la porción no usada.

La solución puede adquirir un color pajizo pálido y oscurecerse con el tiempo, pero esto no debe asociarse con toxicidad o pérdida de potencia.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Capreomicinaes administrada únicamente por vía intramuscular tras su reconstitución. El vial de capreomicina (1 g) debe disolverse en 2 ml de agua para preparaciones inyectables o de solución isotónica de cloruro sódico. Calientese el frasco suavemente con las manos para facilitar la disolución. La solución se hará transparente al cabo de 2 a 3 minutos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

VIANEX S.A.

Tatoiou Street (Nea Erythrea, Athens). GR 14671-Grecia.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

45.261

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Enero de 1968

Fecha de la última revalidación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2013

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<http://www.aemps.gob.es/>