МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000611- 141116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Цикломицин® плюс

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Цикломицин® плюс

**Международное непатентованное название или группировочное название:**
Циклосерин+[Пиридоксин]

**Лекарственная форма**: капсулы.

**Состав на одну капсулу**
Одна капсула содержит:
*активные вещества*:
циклосерин (в пересчете на 100 % вещество) - 250 мг;
пиридоксина гидрохлорид (в пересчете на 100 % вещество) - 10 мг;
*вспомогательные вещества*: кальция гидрофосфата дигидрат - 112,4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 3,8 мг, магния стеарат - 3,8 мг;
*твердые желатиновые капсулы*: титана диоксид Е 171 - 1,0 % или 1,3333 %, краситель солнечный закат желтый Е 110 - 1,0 % или 0,4418 %, желатин - до 100,0 %.

**Описание**
Капсулы № 0 оранжевого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, склонный к комкованию.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик.

**Код АТХ:** J04AB01.

**Фармакологические свойства**
***Фармакодинамика***
Комбинированный препарат.
Циклосерин - антибиотик широкого спектра действия, действует бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов, нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина, подавляет ферменты, ответственные за синтез клеточной стенки

чувствительных штаммов микроорганизмов. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов в концентрации 10-100 мг/л (*Rickettsia spp., Treponema spp.*). Также активен в отношении *Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Mycobacterium avium*. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* составляет 3-25 мг/л на жидкой и 10-20 мг/л и более - на плотной питательной среде. Лекарственная устойчивость возникает медленно (после 6 месяцев лечения развивается в 20-60 % случаев).

Пиридоксин, входящий в состав препарата, уменьшает выраженность побочных реакций циклосерина со стороны центральной нервной системы (ЦНС), действует как коэнзим, участвуя в биохимических реакциях, включая метаболизм аминокислот и гликогена, в синтезе нуклеиновых кислот, гемоглобина, сфингомиелина и других сфинголипидов, в синтезе медиатора серотонина, дофамина, норэфедрина и гамма-аминомасляной кислоты. Пиридоксин обладает антинейротоксическим действием.

***Фармакокинетика***

Циклосерин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсорбция после перорального приема - 70-90 %. Практически не связывается с белками плазмы. Время достижения максимальной концентрации (TCmax) - 3-4 ч. После приема 250 мг каждые 12 ч максимальная концентрация (Cmax) - 25-30 мкг/мл. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма. Проникает в лимфоидную ткань, ткани легких, плевральную и асцитическую жидкости, мокроту, желчь, грудное молоко. В брюшной и плевральной полостях содержится 50-100 % от концентрации препарата в сыворотке крови. Проходит плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер (концентрация в цереброспинальной жидкости соответствует концентрации в плазме, определяется в амниотической жидкости и крови плода). Метаболизируется около 35 % введенной дозы. Выделяется, в основном, почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации (50 % - обнаруживается в моче в течение 12 ч, 65-70 % в пределах 24-72 ч), небольшие количества выводятся кишечником. Период полувыведения циклосерина (T1/2) при нормальной функции почек около 10 ч. При хронической почечной недостаточности через 2-3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

Пиридоксин быстро всасывается на всем протяжении тонкой кишки, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксальфосфат с белками плазмы связывается на 90 %. Хорошо проникает во все ткани, накапливается преимущественно в печени, меньше - в мышцах и ЦНС. Проникает через плаценту, секретируется с грудным молоком. Выводится почками, а также посредством гемодиализа. Период полувыведения пиридоксина (T1/2) - 15-20 дней.

**Показания к применению**

В составе комбинированной терапии:

- активный туберкулез легких, внелегочный туберкулез (в т.ч. поражение почек) в случае чувствительности микроорганизмов к препарату и после неудачного адекватного лечения основными лекарственными препаратами (рифампицином, изониазидом, стрептомицином, этамбутолом);
- атипичные микобактериальные инфекции (в т.ч. вызванные *Mycobacterium avium*).

Острые инфекции мочевыводящих путей, вызванные чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных бактерий, в особенности *Klebsiella spp., Enterobacter spp.* и *Escherichia coli*. Применять препарат в этих случаях следует только

после того, как показана неэффективность основных лекарственных средств и определена чувствительность микроорганизмов к циклосерину.

**Противопоказания**
Гиперчувствительность к компонентам препарата, эпилепсия, депрессия, выраженное состояние возбуждения, психоз, тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), острая и хроническая сердечная недостаточность, алкоголизм, порфирия, беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет и/или с массой тела менее 25 кг.

**С осторожностью**
- хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина более 25 мл/мин;
- детский возраст от 3 до 18 лет.

**Применение при беременности и в период лактации**
Противопоказан к применению при беременности.
Проникает в грудное молоко, при необходимости применения препарата на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы**
Внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки ЖКТ - после еды).
Взрослым назначают по 12,5 мг/кг массы тела или 500-1000 мг/сутки (по циклосерину) в 2-3 приема (начальная доза циклосерина 250 мг каждые 12 ч в течение двух недель, затем при необходимости с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6-8 ч под контролем уровня циклосерина в крови). Высшая разовая доза циклосерина для взрослых - 250 мг; максимальная суточная доза - 1000 мг. Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг назначают по 250 мг (по циклосерину) 2 раза в сутки.
У детей начальная доза циклосерина составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема, максимальная суточная доза - 750 мг. Большую дозу назначают в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз.
Курс лечения при инфекциях мочевыводящих путей составляет 7-10 дней, при микобактериальных инфекциях - 6 месяцев и более.

**Побочное действие**
При лечении могут наблюдаться побочные явления, обусловленные главным образом влиянием циклосерина на нервную систему. Эти явления обычно проходят при уменьшении дозы или отмене препарата.
*Со стороны центральной и периферической нервной системы*: бессонница, тревожность, изменение характера, эйфория, депрессия, сопор, кошмарные сновидения, мышечные подергивания, судороги, сонливость, головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, спутанность сознания и нарушение ориентации, сопровождающиеся потерей памяти, психоз, суицидальные настроения возможно с попытками самоубийства, раздражительность, агрессивность, периферические парезы, периферический неврит, гиперрефлексия, парестезия, большие и малые приступы клонических судорог, кома.

*Со стороны пищеварительной системы*: тошнота, изжога, диарея (в особенности у пожилых пациентов с ранее существовавшими заболеваниями печени), повышение активности «печеночных» аминотрансфераз в сыворотке.
*Со стороны сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения:* сидеробластная и мегалобластная анемия, при применении от 1000 до 1500 мг циклосерина в сутки развитие застойной сердечной недостаточности.
*Прочие:* дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), лихорадка, усиление кашля.
За счет наличия в составе пиридоксина (дополнительно): гиперсекреция соляной кислоты, онемение и появление чувства сдавливания в конечностях (симптом «чулок» и «перчаток»), снижение лактации.
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует немедленно сообщить об этом врачу.

**Передозировка**
Передозировка наблюдается при концентрации циклосерина в плазме 25-30 мг/л (прием высоких доз, нарушение почечного клиренса). Острое отравление может возникнуть при приеме внутрь более 1000 мг в сутки. Симптомы хронической интоксикации возникают при длительном приеме циклосерина в дозе более 500 мг в сутки.
*Симптомы*: головная боль, головокружение, повышенная раздражительность, парестезия, дизартрия, парез, судороги, психоз, спутанность или потеря сознания (кома).
*Лечение*: симптоматическое (активированный уголь, противосудорожные и седативные средства). Эффективен гемодиализ. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин из расчета 200-300 мг/сут. Все мероприятия проводятся на фоне отмены препарата.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
Циклосерин увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызвать развитие анемии и периферического неврита, что требует увеличения дозы пиридоксина). Снижает резистентность к изониазиду, стрептомицину и парааминосалициловой кислоте (ПАСК). Изониазид усиливает токсическое действие препарата на центральную нервную систему (увеличивает частоту возникновения головокружения, сонливости; может потребоваться коррекция дозы обоих препаратов).
Этионамид усиливает нейротоксическое действие циклосерина (одновременный прием этионамида повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома).
Этанол увеличивает риск развития судорог, особенно у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.
Пиридоксин: усиливает действие диуретиков, ослабляет активность леводопы.
Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина. Препарат сочетается с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой, калия и магния аспарагинатом.

**Особые указания**
При монотерапии возможно быстрое развитие устойчивости микобактерий к циклосерину, поэтому препарат следует применять только в сочетании с другими

противотуберкулезными средствами в случае отсутствия эффекта от лечения препаратами первой линии, такими как стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол. Перед началом лечения необходимо выделить культуру микроорганизмов, определить чувствительность штамма к циклосерину и другим противотуберкулезным препаратам. В период лечения не допускается употребление алкоголя.

Применение циклосерина может вызвать обострение заболевания у пациентов с порфирией.

Для выявления признаков токсического действия препарата на ЦНС необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими циклосерин в дозе свыше 500 мг/сут. Прием препарата следует производить под контролем уровня циклосерина в крови (концентрация циклосерина не должна превышать 30 мг/л, при более высокой концентрации вероятны проявления токсичности). В период лечения следует также контролировать гематологические показатели, функцию почек и печени. При тяжелом поражении печени пиридоксин в высоких дозах может вызвать ухудшение ее функции.

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих более 500 мг препарата в сутки и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, концентрацию циклосерина в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать концентрацию циклосерина в крови ниже 30 мг/л. В этом случае необходим еженедельный контроль функции почек (концентрация креатинина и азота мочевины в крови). Такие пациенты должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития подобных симптомов.

Для профилактики нейротоксических эффектов (в том числе судорог, возбуждения, тремора) в период лечения возможно назначение противосудорожных и седативных средств, препаратов бензодиазепинового ряда (диазепам) и ноотропных препаратов (пирацетам). Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно также назначая глутаминовую кислоту по 500 мг 3-4 раза в сутки (до еды).

Для уменьшения побочных реакций следует ограничить психическое напряжение больных и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ).

Следует учитывать, что присутствие в препарате пиридоксина может вызывать искажение результатов при определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха.

В случае развития на фоне лечения аллергического дерматита или симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) (судороги, психоз, сонливость, спутанность сознания, гиперрефлекция, головная боль, головокружение, тремор, периферические парезы, дизартрия) лечение препаратом необходимо отменить. В период лечения следует контролировать электроэнцефалограмму (ЭЭГ). В некоторых случаях применение циклосерина и других противотуберкулезных лекарственных средств может привести к развитию недостаточности цианокобаламина и фолиевой кислоты, мегалобластной анемии. В случае возникновения анемии во время лечения циклосерином необходимо провести соответствующее обследование и лечение пациента.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Учитывая возможные побочные действия, при приеме препарата следует соблюдать осторожность во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**
Капсулы 250 мг + 10 мг.
По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.
5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

**Условия хранения**
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**
2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**
Отпускают по рецепту.

**Производитель**
ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2,
тел: (495) 933 48 62, факс: (495) 933 48 63

**Претензии от покупателей принимает предприятие-владелец РУ**
ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2,
тел: (495) 933 48 62, факс: (495) 933 48 63

Исполнительный директор
ОАО «Валента Фармацевтика» А.А. Биккенин