

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЦИКЛОСЕРИН АВЕКСИМА, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циклосерин.

Каждая капсула содержит 250 мг циклосерина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 38,4 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы размера №1, непрозрачные, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул от белого или почти белого до светло–желтого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсулы в комки, легко распадающиеся при надавливании стеклянной палочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат ЦИКЛОСЕРИН АВЕКСИМА показан к применению у взрослых и детей старше 3-х лет в составе комбинированной терапии:

- Туберкулез: активный туберкулез легких, внелегочный туберкулез (в том числе поражение почек) в случае чувствительности микроорганизмов к циклосерину 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 циклосерин в этом случае следует только после того, как показана неэффективность основных средств лечения и когда определена чувствительность микроорганизмов к циклосерину.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Обычная суточная доза составляет от 500 мг до 1000 мг в сутки. Начальная доза для взрослых чаще всего составляет 250 мг дважды в сутки с 12-ти часовым интервалом в течение первых двух недель, затем при необходимости, с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают до 250 мг каждые 6–8 часов под контролем концентрации циклосерина в плазме крови. Суточная доза не должна превышать 1000 мг.

Курс лечения циклосерином при инфекциях мочевыводящих путей составляет 7–10 дней, при микобактериальных инфекциях – 6 месяцев и более.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг: препарат назначают в дозе 250 мг два раза в сутки.

Дети

Дети от 3 до 18 лет: начальная доза составляет 10–20 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема (не более 750 мг в сутки; большую дозу назначают только в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз).

Способ применения

Внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать после еды).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклосерину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС)
- Эпилепсия, эпилептические припадки (в том числе в анамнезе)
- Нарушения психики (тревожность, выраженное состояние возбуждения или психоз, депрессия, в том числе в анамнезе)
- Хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)
- Острая и хроническая сердечная недостаточность
- Алкоголизм
- Детский возраст до 3-х лет и/или масса тела менее 25 кг
- Порфирия
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо–галактозная мальабсорбция.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Детский возраст с 3 до 18 лет;

Беременность.

Особые указания

Перед началом лечения необходимо определить чувствительность штаммов микроорганизмов к циклосерину и другим противотуберкулезным препаратам.

Пациенты, получающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

В случае развития на фоне лечения аллергического дерматита или симптомов поражения центральной нервной системы (судороги, психоз, сонливость, спутанность сознания, гиперрефлексия, головная боль, головокружение, тремор, периферические парезы, дизартрия) лечение препаратом следует прекратить или уменьшить дозу.

Риск развития судорожного синдрома повышается у пациентов с хроническим алкоголизмом, поэтому применение препарата при данном состоянии противопоказано.

Противосудорожные или седативные препараты могут быть эффективными для профилактики нейротоксических реакций, например, судорог, состояния возбуждения или тремора.

При приеме препарата следует контролировать показатели электроэнцефалографии, гематологические показатели, выделительную функцию почек, концентрацию циклосерина в крови и состояние функции печени. Концентрация циклосерина в крови не должна превышать 30 мкг/мл.

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 мкг/мл. 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.

В некоторых случаях применение циклосерина и других противотуберкулезных препаратов может вызвать недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты в организме, развитие мегалобластной и сидеробластной анемии. В случае возникновения анемии во время лечения необходимо провести соответствующее обследование и лечение пациента.

Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 500 мг 3–4 раза в сутки (до еды) и пиридоксин в дозе 200–300 мг в сутки.

Следует ограничить психическое напряжение пациентов и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ).

В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином, необходимо его сочетать с другими противотуберкулезными препаратами.

Применение циклосерина может вызвать обострение заболевания у пациентов с порфирией.

Вспомогательные вещества

Непереносимость лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо–галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Снижает резистентность к изониазиду, стрептомицину и аминосалициловой кислоте.

Усиливает нейротоксическое действие этионамида.

Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков. Этанол и циклосерин несовместимы, в особенности при лечении высокими дозами циклосерина.

Изониазид усиливает токсическое действие препарата на центральную нервную систему. Пациенты, получающие циклосерин и изониазид, должны находиться под контролем врача относительно признаков токсического действия на ЦНС (например: сонливость, головокружение).

Увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, что требует увеличение дозы пиридоксина).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не установлен тот факт, вызывает ли циклосерин повреждение плода при применении у беременных женщин. Применение лекарственного препарата при беременности возможно только в исключительных случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Концентрации циклосерина в материнском молоке приближаются к таковым в сыворотке крови матери. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное

вскармливание следует прекратить.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) распределены по системно–органным классам в соответствии со словарем MedDRA.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница или сонливость, «кошмарные» сновидения, тревожность, повышенная раздражительность, агрессивность, снижение памяти, парестезии, периферический неврит, мышечные подергивания, тремор, дизартрия, эйфория, депрессия, суицидальная настроенность, спутанность мыслей, нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, психоз, эпилептиформные судороги, кома, спутанность сознания, периферические парезы, сопор, изменение характера, гиперрефлексия, большие и малые приступы клонических судорог, суицидальные попытки.

Нарушения со стороны сердца: развитие застойной сердечной недостаточности (отмечалось при применении в дозе 1000–1500 мг/сут).

Желудочно-кишечные нарушения: повышение активности «печеночных» аминотрансфераз, тошнота, изжога, диарея, в особенности у пожилых пациентов с ранее существующими заболеваниями печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд.

Прочие: лихорадка, усиление кашля, мегалобластная или сидеробластная анемия, дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Острая передозировка может наблюдаться при применении циклосерина в дозе более 1000 мг в сутки. Явления передозировки могут наблюдаться при концентрации циклосерина в плазме крови 25–30 мкг/мл (прием высоких доз, нарушение почечного клиренса).

Симптомы

Обычно токсические эффекты встречаются со стороны ЦНС и включают головную боль, головокружение, спутанность сознания, повышенную раздражительность, парестезию, дизартрию, психоз, периферический парез, судороги и кому.

Лечение

Рекомендуется проведение симптоматического и поддерживающего лечения. При судорогах – прием противоэпилептических средств. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин в дозе 200–300 мг в сутки, препараты бензодиазепинового ряда (диазепам).

Активированный уголь может быть более эффективным для уменьшения всасывания, нежели индукция рвоты и промывание желудка. Проведение гемодиализа выводит циклосерин из крови, но при этом не исключается риск развития угрожающей жизни интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; антибиотики.

Код АТХ J04AB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Циклосерин – антибиотик широкого спектра действия, нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D–аланина, подавляет ферменты, ответственные за синтез клеточной стенки чувствительных штаммов микроорганизмов. Действует

бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь циклосерин быстро и почти полностью (абсорбция 70–90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) 3–4 ч. C_{max} зависит от принятой дозы: при приеме циклосерина в дозе 250, 500 или 1000 мг C_{max} в плазме будет составлять 6,24 и 30 мкг/мл соответственно. После приема 250 мг каждые 12 ч C_{max} составляет 25–30 мкг/мл.

Распределение

Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, включая спинномозговую жидкость, грудное молоко, желчь, мокроту, лимфатическую ткань, легкие, асцитическую и синовиальную жидкости, плевральный выпот, проходит через плаценту. Концентрации циклосерина в спинномозговой и плевральной жидкости, в крови плода и в грудном молоке достигают значения этого показателя в плазме крови.

Биотрансформация

Частично (35%) биотрансформируется в печени до неидентифицированных метаболитов.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек – 10 ч.

Выводится путем клубочковой фильтрации в неизменном виде: 50% через 12 ч, 65–70% в пределах 24–72 ч, небольшие количества – через желудочно-кишечный тракт. При хронической почечной недостаточности через 2–3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Корпус и крышечка капсулы:

Титана диоксид

Желатин

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 20 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 40 или 100 капсул в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным.

2, 4, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или 1, 2, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 капсул или 1 банку с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении

Нет особых указаний к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28

e-mail: info@avexima.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28

e-mail: pharmakonadzor@avexima.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЦИКЛОСЕРИН АВЕКСИМА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.