

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦИКЛОСЕРИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование:

Циклосерин

Международное непатентованное наименование: циклосерин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: циклосерин - 250 мг;

вспомогательные вещества: тальк;

состав капсул: краситель солнечный закат желтый Е110, краситель хинолиновый желтый Е104, титана диоксид Е171, желатин.

Описание: Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета с крышечкой оранжевого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик.

Код АТХ: [Т04АВ01].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. 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).

Фармакокинетика. После приема внутрь циклосерин быстро и практически полностью (абсорбция 70-90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), достигая максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови через 3-4 часа. C_{max} зависит от принятой

дозы: при приеме циклосерина в дозе 0,25, 0,5 или 1 г C_{max} в плазме крови будет составлять 6, 24, и 30 мкг/мл соответственно. После приема 250 мг каждые 12 часов C_{max} составляет 25-30 мкг/мл.

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 жидкостях, в крови плода и в грудном молоке достигают значения этого показателя в плазме крови. Частично (35 %) биотрансформируется в печени до неидентифицированных метаболитов. 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 - кишечником.

При хронической печеночной недостаточности (ХПН) через 2-3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

Показания к применению

В составе комбинированной терапии:

- Туберкулез: активный туберкулез легких, внелегочный туберкулез (в том числе поражение почек) в случае чувствительности микроорганизмов к препарату и после неудачного адекватного лечения основными лекарственными средствами (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.*, *Escherichia coli*. Применять циклосерин в этом случае следует только после того, как показана неэффективность всех основных средств лечения и когда определена чувствительность микроорганизмов к циклосерину.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циклосерину или другим компонентам препарата;
- Органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС);
- Эпилепсия, эпилептические припадки (в том числе в анамнезе);
- Нарушения психики (тревожность, выраженное состояние возбуждения или психоз, депрессия, в т.ч. в анамнезе);
- Острая и хроническая сердечная недостаточность;
- ХПН (клиренс креатинина менее 50 мл/мин);
- Алкоголизм;

- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 3 лет и/или масса тела менее 25 кг;
- Порфирия.

С осторожностью

Детский возраст с 3 до 18 лет (см, раздел «Способ применения и дозы»), беременность.

Лечение циклосерином необходимо отменить или следует уменьшить дозу, если у больного развиваются аллергические дерматиты или симптомы поражения ЦНС, например судороги, психозы, сонливость, угнетение, спутанность сознания, гиперрефлексия, головная боль, тремор, головокружение, парез или дизартрия.

Отравление обычно наблюдается при концентрации препарата в крови более 30 г/мл, что может быть результатом передозировки или нарушенного клиренса почек.

Терапевтический индекс данного препарата низкий. Опасность развития судорог увеличивается у больных хроническим алкоголизмом.

При приеме препарата следует контролировать гематологические показатели, выделительную функцию почек, уровень препарата в крови и состояние функции печени.

Перед началом лечения циклосерином необходимо выделить культуру микроорганизмов и определить чувствительность штаммов к данному препарату. В случае туберкулезной инфекции необходимо определить чувствительность штамма к другим противотуберкулезным препаратам.

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг, у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы отравления, уровень препарата в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать уровень препарата в крови ниже 30 мг/мл.

Противосудорожные или седативные препараты могут быть эффективными для профилактики симптомов отравления ЦНС, например, судорог, состояния возбуждения или тремора.

Больные, получающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением из-за возможного развития подобных симптомов.

Значение пиридоксина в предупреждении отравления ЦНС циклосерином не установлено.

В некоторых случаях применение циклосерина и других противотуберкулезных препаратов вызывало развитие недостаточности витамина В12 и/или фолиевой кислоты, мегалобластной и сидеробластной анемии. В случае возникновения анемии во время лечения необходимо провести соответствующее обследование и лечение больного.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Не установлен тот факт, вызывает ли циклосерин повреждение плода при применении у беременных женщин. Циклосерин следует применять у беременных женщин только в случае крайней необходимости, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Концентрации препарата в материнском молоке приближаются к таковым в сыворотке крови матери. Решение об отмене кормления грудью или о прекращении лечения препаратом необходимо принимать с учетом значения лечения препаратом для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки ЖКТ препарат следует принимать после еды).

Взрослые: обычно доза составляет от 500 мг до 1 г в сутки. Начальная доза для взрослых составляет 250 мг дважды в сутки с 12-ти часовым интервалом в течение первых двух недель, затем при необходимости с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6-8 часов под контролем концентрации циклосерина в плазме крови. Суточная доза не должна превышать 1 г.

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 дают только в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз).

Пациентам старше 60 лет, а также пациентам с массой тела менее 50 кг препарат назначают в дозе 250 мг два раза в сутки. Курс лечения циклосерином при инфекциях мочевыводящих путей составляет 7-10 дней, при туберкулезе - 6 месяцев и более.

Побочное действие

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны центральной нервной системы: судороги, сонливость, бессонница, сопорозное состояние, «кошмарные» сновидения, головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, спутанность сознания и нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, тревожность, периферический неврит, психоз, суицидальные настроения возможно с попытками самоубийства, эйфория, депрессия, повышенная раздражительность, агрессивность, периферический парез, гиперрефлексия, парестезия, большие и малые приступы клонических судорог, кома, изменения характера, мышечные подергивания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея, в особенности у пожилых людей с ранее имевшимися заболеваниями печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение хронической сердечной недостаточности у пациентов, принимавших от 1 г до 1,5 г циклосерина в сутки.

Лабораторные показатели: повышение активности aminотрансфераз печени.

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

Передозировка

Симптомы. 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).

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/сут, 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 не исключает угрожающей жизни интоксикации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Циклосерин увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, что требует увеличения дозы пиридоксина).

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

Пациенты, получающие циклосерин и изониазид, должны находиться под контролем врача относительно развития побочных эффектов со стороны ЦНС, например, головокружения и сонливости, поскольку эти препараты оказывают комбинированное токсическое действие на ЦНС. Этионамид повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома. Циклосерин способствует снижению резистентности к стрептомицину, парааминосалициловой кислоте (ПАСК) и изониазиду.

Особые указания

Перед началом лечения циклосерином следует выделить культуры микроорганизмов и определить чувствительность штаммов к циклосерину. В случае туберкулезной инфекции необходимо определить чувствительность штамма микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам. Пациенты, принимающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития побочных эффектов со стороны ЦНС. Лечение циклосерином необходимо

отменить или следует уменьшить дозу, если у пациента развивается аллергический дерматит или симптомы интоксикации ЦНС (судороги, психоз, сонливость, угнетение или спутанность сознания, гиперрефлексия, головная боль, тремор, головокружение, периферический парез или дизартрия). Риск развития судорожного синдрома повышается у пациентов с хроническим алкоголизмом, поэтому применение циклосерина при данном состоянии противопоказано. Противосудорожные или седативные препараты могут быть эффективными для профилактики нейротоксических реакций (судорог, состояния возбуждения или тремора). При приеме препарата необходимо контролировать показатели электроэнцефалографии, гематологические показатели, выделительную функцию почек, концентрацию циклосерина в плазме крови и состояние функции печени. Концентрация циклосерина в плазме крови не должна превышать 30 мкг/мл. При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг, и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, концентрацию циклосерина в плазме крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать концентрацию препарата в плазме 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 развития подобных симптомов. В некоторых случаях применение циклосерина и других противотуберкулезных препаратов может вызвать недостаточность цианокобаламина (витамина В12) и фолиевой кислоты в организме, развитие мегалобластной и сидеробластной анемий, В случае возникновения анемии во время лечения циклосерином необходимо провести соответствующее обследование и лечение пациента. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту в дозе 0,5 г 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, горячий душ). В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином необходимо его сочетать с другими противотуберкулезными препаратами. Применение циклосерина может вызвать обострение порфирии у пациентов с порфирией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Капсулы 250 мг. По 100 капсул помещают во флакон из полимера высокой плотности с навинчиваемой крышкой из полимера высокой плотности (с изображением схематичного рисунка - инструкции по вскрытию флакона), снабженной индукционной запайкой фольги. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Предприятие-изготовитель:

ЗАО «Биоком», Россия, 355016, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, 54

Тел. (8652) 36-53-56, 36-53-54 факс (8652) 36-53-55.

Претензии потребителей отправлять в адрес предприятия-изготовителя.

Исполнительный директор
ЗАО «Биоком»

Сергеев А.А.