

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОКСЕРИН, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циклосерин.

Каждая капсула содержит 250 мг циклосерина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, краситель солнечный закат желтый, краситель Азорубин (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы, № 1, с корпусом и крышечкой бордово-коричневого цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат КОКСЕРИН показан к применению у взрослых и детей в возрасте с 3 лет или с массой тела не менее 25 кг 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 том числе, 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 и когда определена чувствительность микроорганизмов к циклосерину.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Обычная доза составляет от 500 мг до 1000 мг в сутки. Начальная доза для взрослых чаще всего составляет 250 мг дважды в сутки с 12-часовым интервалом в течение первых двух недель, затем при необходимости и 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 при инфекциях мочевыводящих путей составляет 7–10 дней, при микобактериальных инфекциях – 6 месяцев и более.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам старше 60 лет препарат назначается по 250 мг два раза в сутки.

Пациенты с массой тела менее 50 кг

Пациентам с массой тела менее 50 кг препарат назначается по 250 мг два раза в сутки.

Дети

Детям старше 3-х лет с массой тела не менее 25 кг назначают 10–20 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема (не более 750 мг/сутки; большую дозу назначают только в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз).

Препарат КОКСЕРИН не следует применять у детей в возрасте от 0 до 3-х лет и/или с массой тела менее 25 кг для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

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

Способ применения

Внутри непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – после еды).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклосерину или к любому из вспомогательным 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);
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН) (клиренс креатинина менее 50 мл/мин);
- алкоголизм;
- порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Дети от 3 до 18 лет (см. раздел 4.2.);
- беременность.

Особые указания

Перед началом лечения циклосерином необходимо 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 нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Лечение циклосерином необходимо отменить или следует уменьшить дозу, если у пациента развиваются аллергические дерматиты или симптомы интоксикации ЦНС (судороги, психоз, сонливость, угнетение, 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 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, горячий душ).

В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином рекомендуется его сочетание с другими противотуберкулезными препаратами. Применение циклосерина может вызвать обострение порфирии у пациентов с данным заболеванием.

Вспомогательные вещества

Препарат КОКСЕРИН содержит красители солнечный закат желтый и Азорубин, которые могут оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Препарат КОКСЕРИН содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Снижает резистентность к изониазиду, стрептомицину и аminosалициловой кислоте.

Одновременное применение этионамида потенцирует нейротоксические побочные эффекты,

повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома.

Необходимо исключить одновременный прием циклосерина и этанола, в особенности при лечении высокими дозами циклосерина.

Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков.

Изониазид усиливает токсическое действие препарата на ЦНС.

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, требуется увеличение дозы пиридоксина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не установлено, вызывает ли циклосерин повреждение плода при применении у беременных женщин. Циклосерин следует применять у беременных женщин только в исключительных случаях, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

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.

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 рекомендуется отказаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, мегалобластная и сидеробластная анемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	• Судороги • Сонливость • Бессонница • Сопорозное состояние • «Кошмарные» сновидения • Головная боль • Тремор • Дизартрия • Головокружение • Спутанность сознания и нарушение

	ориентации, сопровождавшиеся потерей памяти • Тревожность • Периферический неврит • Психоз • Суицидальные настроения, возможно с попытками самоубийства попытками самоубийства • Эйфория • Депрессия • Повышенная раздражительность • Агрессивность • Периферический парез • Гиперрефлексия • Парестезия • Большие и малые приступы клонических судорог • Кома • Изменения характера • Мышечные подергивания • Снижение памяти
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Обострение хронической сердечной недостаточности у пациентов, принимавших от 1000 мг до 1500 мг циклосерина в сутки
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Усиление кашля
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	• Тошнота • Изжога • Диарея, в особенности у пожилых людей с ранее существовавшими заболеваниями печени
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности aminотрансфераз печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	• Кожная сыпь • Зуд
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Лихорадка

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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.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.

Симптомы

Головная боль, головокружение, спутанность сознания, повышенная раздражительность, парестезии, психоз, дизартрия, периферический парез, судороги, кома.

Лечение

Симптоматическое и поддерживающее: активированный уголь, противосудорожные препараты. Для снижения абсорбции препарата более предпочтительно использовать активированный уголь, нежели индукцию рвоты и промывание желудка. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин в дозе 200–300 мг/сут, препараты бензодиазепинового ряда (диазепам). При проведении гемодиализа циклосерин выводится 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

Циклосерин – антибиотик широкого спектра действия, нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина, подавляет активность ферментов, ответственных 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 (70–90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) 3–4 ч. После приема 250 мг каждые 12 ч максимальная концентрация (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 жидкостях, в крови плода и в грудном молоке

достигают значения этого показателя в плазме крови.

Биотрансформация

Частично (35 %) биотрансформируется в печени, но метаболиты до настоящего времени не идентифицированы.

Элиминация

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

Выводится путем клубочковой фильтрации в неизменном виде: 50 % через 12 часов, 65–70 % в пределах 24–72 часов, небольшие количества – кишечником.

Почечная недостаточность

При ХПН через 2–3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Магния оксид легкий

Магния оксид тяжелый

Тальк очищенный

Состав желатиновых капсул:

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Натрия лаурилсульфат

Вода дистиллированная

Краситель солнечный закат желтый

Краситель Азорубин

Краситель Бриллиантовый голубой

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 °C

6.5. Характер и содержание упаковки

При производстве препарата на Маклеодз Фармасьютикалз Лтд., Индия:

4 капсулы в стрипы из фольги алюминиевой.

По 1, 15 или 25 стрипов помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

10 капсул в стрипы из фольги алюминиевой.

10 стрипов помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

При упаковке на Российском предприятии (ООО «Эдвансд Фарма», Россия): 10 стрипов по 10 капсул помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

При производстве препарата на ООО «Эдвансд Фарма», Россия:

10 капсул в стрип из фольги алюминиевой.

По 10 стрипов с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

60 или 100 капсул в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укупоренную навинчивающейся пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной или импортной или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.

Атланта Аркад, 3-й этаж, Марол Черч Роуд, Ниар Лида Хотел, Андери (Ист), Мумбаи – 400059, Индия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на предприятии Маклеодз Фармасьютикалз Лтд., Индия:

Россия

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ»

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, этаж 3

Факс: +7 (495) 942-52-81.

Тел.: +7 (495) 915-84-26 (многоканальный), +7 (499) 193-71-11

Адрес электронной почты: info@atcl.ru

В случае производства препарата на предприятии ООО «Эдвансд Фарма», Россия:

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата КОКСЕРИН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.