

22

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Реєстраційне посвідчення
UA/18241/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Циклосерин Капсули Ф.США 125 мг
Cycloserine Capsules USP 125 mg

капсули по 125 мг № 100 (10×10) у блістерах



Циклосерин Капсули 125 мг
(Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед),
ТВ330

Частина 3 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Лютий 2019

22.

**РЕКОМЕНДОВАНИЙ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЄЮ ВООЗ
ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА**



ЛИСТОК-ВКЛАДИШ ДЛЯ ПАЦІЄНТА: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА

Циклосерин капсули по 125 мг*

Циклосерин

Перш ніж почати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до спеціаліста, що надає медичні послуги.
- Цей препарат призначено тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні симптоми такі ж, як і ваші.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого спеціаліста, що надає медичні послуги. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не перелічених у цьому листку-вкладиші.

Інформація у цьому листку-вкладиші

1. Що представляє собою препарат Циклосерин Капсули 125 мг і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Циклосерин Капсули 125 мг.
3. Як застосовується препарат Циклосерин Капсули 125 мг.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Циклосерин Капсули 125 мг.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. ЩО ПРЕДСТАВЛЯЄ СОБОЮ ПРЕПАРАТ ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛИ 125 МГ І ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ.

Циклосерин Капсули 125 мг застосовують для лікування туберкульозу (ТБ), викликаного бактеріями *Mycobacterium tuberculosis*. Препарат слід завжди застосовувати разом з іншими лікарськими засобами для лікування ТБ. Циклосерин, діюча речовина препарату Циклосерин капсули по 125 мг, відноситься до групи препаратів під назвою антибіотики.

Для повного одужання від туберкульозу (ТБ), вам слід продовжувати приймати лікарський засіб протягом усього курсу лікування, навіть якщо ви почуваетесь краще. Це дуже важливо. Також дуже важливо не пропускати жодної дози.

2. ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛИ 125 МГ.

Не застосовуйте препарат Циклосерин Капсули 125 мг у таких випадках:

- у Вас спостерігається алергія до циклосерину або інших компонентів лікарського засобу Циклосерин Капсули 125 мг (див. розділ 6. Складові упаковки та інша інформація);
- у Вас наявні судоми (епілепсія) в анамнезі;
- у Вас наявні психічні розлади (такі як, депресія або тривожність);
- Ви регулярно вживаєте алкоголь.



* Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHOPAR, наводиться у якості прикладу.

Застереження та заходи безпеки:

Застосування препарату Циклосерин Капсули 125 мг може призвести до виражених порушень вашої свідомості та нервової системи (див. «Можливі побічні ефекти»). Ваш лікар буде регулярно спостерігати за наявністю цих симптомів. Якщо у вас або ваших знайомих виникли безпідставна депресія або зміни характеру під час лікування циклосерином, слід негайно повідомити про це вашого лікаря.

Якщо у вас спостерігається пожовтіння шкіри або очей (можливі ознаки алергічних реакцій), негайно повідомте вашого лікаря.

Якщо у вас є захворювання нирок, застосування препарату Циклосерин Капсули 125 мг необхідно обговорити з вашим лікарем. Можливо вашому лікарю потрібно буде скорегувати дозування для вас.

Важливо повідомляти вашого лікаря про виникнення будь-яких симптомів, навіть якщо вам здається, що вони не пов'язані з туберкульозом.

Інші лікарські засоби та Циклосерин Капсули 125 мг

Повідомте вашого лікаря, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можливо будете приймати інші лікарські засоби, включаючи безрецептурні лікарські засоби. Вони можуть впливати на дію препарату Циклосерин Капсули 125 мг, або препарат може вплинути на дію інших лікарських засобів.

Сумісне застосування препарату Циклосерин Капсули 125 мг з ізоніазидом або етіонамідом (інші протитуберкульозні лікарські засоби) може посилити побічні ефекти з боку нервової системи. Ваш лікар скорегує для вас дозування та регулярно буде перевіряти ваш стан на виникнення вищевказаних симптомів.

Циклосерин капсули по 125 мг з їжею та напоями

Не слід приймати препарат Циклосерин Капсули по 125 мг з їжею з високим вмістом жирів. Це може негативно вплинути на всмоктування циклосерину. Найкраще приймати циклосерин без їжі.

Препарат можна запивати апельсиновим соком.

Не слід вживати алкоголь під час лікування препаратом Циклосерин Капсули 125 мг. Існує більший ризик розвитку таких важких побічних реакцій, як судом, якщо Ви вживаєте алкоголь під час лікування препаратом. Також, алкоголь може посилювати такі побічні ефекти циклосерину, як запаморочення та сонливість (див. «Не застосовуйте препарат Циклосерин Капсули 125 мг у таких випадках»).

Вагітність та годування груддю

Якщо ви завагітніли або підозрюєте у себе вагітність, або плануєте вагітність, вам слід звернутись до вашого лікаря, щоб обговорити потенційні користь та ризики протитуберкульозної терапії для вас або вашої дитини.

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. MUMBAI
3

Циклосерин виділяється у грудне молоко. Тим не менш, у дітей, матері яких годували груддю під час лікування препаратом Циклосерин Капсули 125 мг, не повідомлялось про розвиток побічних ефектів. Якщо пацієнтка під час лікування годує груддю, їй та дитині потрібно приймати вітамін В₆.

Керування автотранспортом або іншими механізмами

Циклосерин Капсули 125 мг можуть викликати такі побічні ефекти, як запаморочення або сонливість, що може вплинути на Вашу здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Циклосерин Капсули 125 мг містять барвник «Жовтий захід» (FCF/FD&C жовтий №6).

Цей лікарський засіб містить барвник «Жовтий захід» (FCF/FD&C жовтий №6), який може викликати алергічні реакції.

3. ЯК ПРИЙМАТИ ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛИ 125 МГ

Завжди приймайте цей лікарський засіб відповідно до призначення вашого лікаря. Якщо у вас виникають будь-які сумніви щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря.

Лікар підбере найбільш підходящу для вас дозу препарату Циклосерин Капсули 125 мг. Інформація про лікарський засіб включає лише середні значення дозування препарату. Якщо ваш лікар призначив вам інші дози препарату, потрібно приймати препарат відповідно до його призначення.

Дорослі:

Маса тіла	30-55.9 кг	56-70.9 кг	> 70 кг
Добова доза	500 мг	750 мг	1000 мг
Кількість капсул на добу	4	6	8

Це дозування варто розподілити на два прийоми (вранці та ввечері) або приймати 1 раз на добу, якщо препарат добре переноситься.

Дозування для дітей вираховує лікар, який призначив лікарський засіб. Препарат застосовується у дозуванні 10-20 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза 1000 мг). Інформація про лікарський засіб включає тільки середні значення доз.

Маса тіла	5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	> 34 кг
Добова доза для капсул 125 мг	1	1	2	3	4	(> 14 років)	(> 14 років)
1 капсула	4-5 мл	5-6 мл	7-10 мл	-*	-*	-*	-*



у 10 мл води							
-----------------	--	--	--	--	--	--	--

*Для дітей старшого віку, які не можуть ковтати капсули, їх можна відкрити та розчинити у 10 мл води для полегшення введення.

Пацієнту рекомендується приймати піридоксин (вітамін В₆) під час лікування циклосерином. Якщо пацієнтка годує груддю під час лікування, немовляті також призначають вітамін В₆.

Циклосерин капсули 125 мг завжди необхідно застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами; будь-ласка, переконайтесь, що ви дотримуетесь інструкції про застосування лікарського засобу.

Якщо ви прийняли більше препарату Циклосерин Капсули 125 мг

Якщо ви прийняли більше таблеток циклосерину, ніж необхідно, у вас може виникнути головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість, підвищена збудливість, оніміння або поколювання в руках і ногах, сплутаність мови та психози. Вам необхідно негайно звернутись до свого лікаря або найближчого відділення невідкладної допомоги для отримання подальшої консультації.

Якщо ви забули прийняти препарат Циклосерин Капсули 125 мг

Потрібно прийняти пропущену дозу якнайшвидше, окрім випадків, якщо наступна доза запланована менше ніж через 6 годин.

Не варто приймати пропущену дозу, якщо наступна доза запланована у найближчий час.

Не потрібно приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену.

Якщо ви припиняєте прийом препарату Циклосерин Капсули 125 мг

Не слід припиняти лікування препаратом, якщо ваш лікар не рекомендував цього, навіть у випадку, якщо ваше самопочуття значно покращилось. Якщо ви припините лікування зарано, інфекція може бути не повністю вилікувана.

Якщо у вас виникають будь-які запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як і інші лікарські засоби Циклосерин Капсули 125 мг може викликати побічні ефекти, проте не у всіх пацієнтів вони виникають. При лікуванні туберкульозу не завжди можливо відрізнити побічні ефекти, викликані препаратом Циклосерин Капсули 125 мг від тих, що викликані іншими лікарськими засобами чи самим захворюванням.

З цієї причини, дуже важливо повідомляти свого лікаря про будь-які зміни стану здоров'я.

Найбільш поширені (більше ніж 1 з кожних 100 пацієнтів) побічні реакції:

- сплутаність свідомості або аномальна поведінка;
- депресія;
- млявість;



- нервозність;
- Оніміння або поколювання у руках чи ногах;
- тремор (тремтіння);
- сонливість;
- запаморочення;
- сплутаність мови;
- роздратованість;
- головний біль.

Рідкісні (між 1 з 10000 та 1 з 1000 пацієнтів) побічні реакції:

- Алергічні реакції (утруднене дихання, закриття горла, набряк губ, язика або обличчя, висип на шкірі або кропив'янка, підвищена чутливість шкіри до світла або запалення печінки).
- Нерегулярний серцевий ритм або раптовий розвиток серцевої недостатності (коли ваш серцевий м'яз недостатньо ефективно перекачує кров) у пацієнтів, які приймають більше 1 г на добу.

Побічні реакції, визначення частоти яких неможливе:

- Недостатність вітаміну В₁₂, недостатність фолієвої кислоти, що потенційно призводить до анемії, яка характеризується високим рівнем великих незрілих і дисфункціональних еритроцитів (мегалобластів), інші форми анемії.
- Підвищення рівня печінкових ферментів, особливо у пацієнтів з попередніми хворобами печінки.
- мимовільні ритмічні ривкові рухи рук і ніг (клонічні судоми), конвульсії, кома, незначний або частковий параліч, надзвичайно висока температура.
- Шкірний висип, який може загрожувати життю або уражати слизові оболонки (синдром Стівена-Джонсона).

Якщо будь-які побічні ефекти посилюються або у вас спостерігаються побічні ефекти, не вказані у цьому листку-вкладиші, повідомте свого лікаря якнайшвидше. Ви також можете повідомити про побічні реакції через місцеву систему звітності.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛИ ПО 125 МГ

Зберігати у недоступному для дітей місці та поза полем їх зору.

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, що зазначений на упаковці. Дата закінчення терміну придатності означає останній день місяця.

Не слід утилізувати будь-які лікарські засоби як побутові відходи. Запитайте вашого фармацевта, як слід утилізувати лікарські засоби, які більше не підлягають застосуванню. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. СКЛАДОВІ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що містить препарат Циклосерин Капсули 125 мг
Діюча речовина: циклосерин 125 мг.



Інші компоненти:

Вміст капсул: оксид магнію та тальк очищений

Оболонка капсули: желатин, натрію лаурилсульфат, хіноліновий жовтий, Жовтий захід (FCF/FD & C жовтий №6) і титану діоксид.

Як виглядає препарат Циклосерин Капсули 125 мг та складові упаковки

Циклосерин Капсули 125 мг представляють собою капсули тверді желатинові розміром «3» жовтого кольору, наповнені порошком від білого до блідо-жовтого кольору.

Блістери

По 10 капсул у блістері Alu/Alu cold form, по 10 блістерів в картонній упаковці з листком-вкладишем для пацієнта.

Стрипи:

По 10 капсул у стрипі Alu/Alu, по 10 стрипів в картонній упаковці з листком-вкладишем для пацієнта.

Розмір упаковки: капсули 10x10.

Власник реєстраційного посвідчення та виробник

Власник реєстраційного посвідчення	Виробник
Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед 304, Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай, 400059, Індія Телефон: +91-22-66762800 Факс: +91-22-28216599 e-mail exports@macleodspharma.com	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Фаза II, Юніт II, Плот № 25-27, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396 210 Індія Телефон: +91-260-2240125/2244337 Факс: +91-260-2241565

Для будь-якої інформації щодо даного лікарського засобу, будь ласка зверніться до вашого лікаря.

Даний листок-вкладиш затверджено у лютому 2019 року.

Детальна інформація щодо цього лікарського засобу доступна на веб сайті ВООЗ :

<https://extranet.who.int/prequal/>.



910

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 20000
Реєстраційне посвідчення
UA/18241/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Циклосерин Капсули Ф.США 125 мг
Cycloserine Capsules USP 125 mg

капсули по 125 мг № 100 (10×10) у блістерах



A handwritten signature in blue ink, likely of the official responsible for the registration.

РЕКОМЕНДОВАНА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЄЮ ВООЗ
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Циклосерин Капсули 125 мг*

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна капсула тверда желатинова містить 125 мг циклосерину.

Допоміжні речовини з відомим ефектом:

Кожна капсула містить 0.0018 мг FD&C жовтий #6/жовтий захід FCF (невелика кількість в оболонці капсули).

Для повного переліку допоміжних речовин, див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Капсули тверді желатинові.

Капсули тверді желатинові розміром «3» жовтого кольору, наповнені порошком від білого до блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Циклосерин Капсули 125 мг призначений в складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами для лікування усіх форм туберкульозу, викликаного бактеріями *Mycobacterium tuberculosis*.

Застосовувати Циклосерин Капсули 125 мг для лікування вказаних інфекцій слід тільки як протитуберкульозний препарат другої лінії, у разі неефективності звичайних засобів лікування та коли визначена їх токсичність або нечутливість мікроорганізму до їх дії.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Пероральне застосування.

Циклосерин капсули 125 мг **слід завжди застосовувати тільки у складі комбінованої терапії** з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами.

Дозування

Дорослі:

Звичайна доза становить 10-15 мг/кг/добу, максимальна доза – 1000 мг/добу, яка повинна бути розподілена на дві дози з інтервалом у 12 годин або, якщо переноситься добре, прийнята один раз на добу.

Маса тіла	30-55.9 кг	56-70.9 кг	> 70 кг
Добова доза	500 мг	750 мг	1000 мг

* Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHOPAR, наводиться у якості прикладу.



Діти:

Звичайна доза становить від 10-20 мг/кг маси тіла на добу, розподілена на 2 прийоми з інтервалом у 12 годин. Добова доза не повинна перевищувати 1000 мг. Якщо можливо, може бути корисним терапевтичний лікарський моніторинг. Бажана пікова концентрація в плазмі крові складає 15–40 мкг/мл.

Маса тіла	5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	> 34 кг
Добова доза для капсул 125 мг	1	1	2	3	4	(> 14 років)	(> 14 років)
1 капсула у 10 мл води	4-5 мл	5-6 мл	7-10 мл	_*	_*	_*	_*

*Для дітей старшого віку, які не можуть ковтати капсули, їх можна відкрити та розчинити у 10 мл води для полегшення прийому.

Коригування дози

Деяким пацієнтам може знадобитися чергування доз 250 мг та 500 мг для уникнення токсичності.

Ниркова недостатність/діаліз:

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв або для пацієнтів на гемодіалізі рекомендована доза становить 250 мг один раз на добу або 500 мг 3 рази на тиждень. Дози слід вводити після гемодіалізу. Концентрацію лікарського засобу в крові слід контролювати, щоб зберігати пікові концентрації на рівні < 35 мкг/мл. Також необхідно спостерігати за наявністю у пацієнта ознак токсичності та відповідно коригувати дозування.

Порушення функцій печінки:

Даних про застосування циклосерину пацієнтам з порушеннями функцій печінки недостатньо. Слід ретельно спостерігати за наявністю у пацієнтів ознак токсичності.

Щоб мінімізувати головні болі на початку лікування, застосування циклосерину можна починати з менших доз 250–500 мг та поступово збільшувати протягом одного-двох тижнів для досягнення цільової дози.

Піридоксин (вітамін B₆) слід приймати одночасно з циклосерином (див. розділ 4.4).

Спосіб застосування:

Найкраще приймати циклосерин без їжі. Препарат можна приймати з апельсиновим соком.

Тривалість лікування:

Тривалість лікування повинна бути достатньою для досягнення терапевтичного ефекту та запобігання рецидивів.



Тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраної схеми лікування, клінічних та рентгенографічних реакцій пацієнта, результатів мазка та культури, а також досліджень чутливості ізолятів *Mycobacterium tuberculosis*.

Якщо терапія перервана, курс лікування слід продовжити, залежно від тривалості перерви, на якому етапі лікування виникла перерва (ранній чи пізній) та стану пацієнта.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до циклосерину або до інших компонентів препарату, перерахованих у розділі 6.1.

Епілепсія.

Психічні розлади (такі як депресія, тяжка тривожність, психоз).

Супутнє вживання алкоголю (див. розділ 4.5).

4.4 Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Перед початком лікування слід встановити чутливість бактерій до лікарського засобу.

Моніторинг:

Пікові концентрації циклосерину слід спостерігати протягом перших 1-2 тижнів терапії та послідовно контролювати їх протягом курсу лікування. Пікову концентрацію слід підтримувати на рівні нижче 35 мкг/мл.

Нейропсихіатричний статус слід оцінювати принаймні щомісяця або частіше у разі розвитку нервово-психічних симптомів.

Найнебезпечнішим ризиком під час застосування циклосерину є самогубство, тому потрібно уважно стежити за настроєм пацієнта і негайно повідомляти про будь-які ознаки депресії чи зміни особистості.

Оскільки токсичний вплив здебільшого пов'язаний з високими дозами лікарського засобу, слід особливо уважно спостерігати за пацієнтами, які приймають більше 500 мг препарату на добу.

Під час застосування препарату потрібно контролювати гематологічні показники, видільну функцію нирок, рівень препарату в крові та функцію печінки.

У випадку розвитку у пацієнта симптомів токсичного впливу на ЦНС, таких як судоми, психоз, сонливість, депресія, сплутаність свідомості, гіперрефлексія, головний біль, тремор, запаморочення, парез або дизартрія, застосування препарату Циклосерин Капсули 125 мг слід припинити або зменшити дозу. Протисудомні або седативні лікарські засоби можуть бути ефективними для попередження цих симптомів.

У разі розвитку реакцій підвищеної чутливості (таких як висипання, гепатит) лікування слід припинити.

Під час лікування циклосерином слід приймати піридоксин (вітамін B₆). Це особливо важливо під час годування груддю. Для дорослих необхідне застосування дози 100 мг або більше (або 50 мг на 250 мг циклосерину), а дітям необхідно розраховувати дозу пропорційно до маси тіла (1-2 мг/кг маси тіла на добу, зазвичай доза знаходиться у межах 10-15 мг/добу).



Пацієнтам з нирковою недостатністю, слід застосовувати препарат з особливою обережністю (див. розділ 4.2).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить FD&C жовтий #6 (жовтий захід FCF), який може викликати алергічні реакції.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Одночасне застосування циклосерину з етіонамідом, ізоніазидом або алкоголем посилює нейротоксичний вплив циклосерину.

Антациди не впливають на абсорбцію лікарського засобу.

Їжа:

Відомо, що прийом їжі з високим вмістом жирів негативно впливає на абсорбцію циклосерину (див. розділ 5.2), тому таке застосування слід уникати.

4.6 Вагітність і лактація

Результати досліджень на тваринах не вказують на тератогенність препарату. Дані про застосування вагітним жінкам обмежені. У період вагітності препарат застосовують лише у разі крайньої необхідності, коли немає альтернативних методів лікування та потенційна користь для матері перевищує ризик для плода.

Циклосерин виділяється у грудне молоко. У дітей, матері яких годували груддю під час лікування циклосерином, не спостерігалось побічних ефектів. (Щодо застосування вітаміну В₆ у немовлят, див. розділ 4.4).

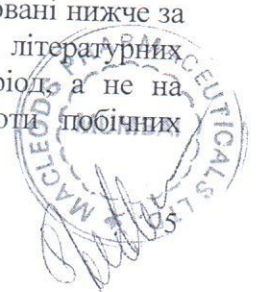
4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами

Не проводилось жодних досліджень впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Тим не менш, слід враховувати клінічний стан пацієнта та профіль побічних реакцій під час оцінки здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Негативний вплив циклосерину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами може бути взаємно посилений при одночасному застосуванні з алкоголем (див. розділ 4.3).

4.8 Побічні реакції

Найбільш частими та важливими побічними реакціями циклосерину є психічні розлади та порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС), як описано детально нижче. Побічні реакції з боку ЦНС залежать від дози і виникають протягом перших 2 тижнів лікування приблизно у 15-30 % пацієнтів. Симптоми з боку ЦНС зазвичай зникають при припиненні лікування препаратом.

Побічні явища, що вважаються, потенційно пов'язаними з лікуванням, перераховані нижче за системою органів та абсолютною частотою. Вони ґрунтуються переважно на літературних даних отриманих під час застосування препарату у післяреєстраційний період, а не на рандомізованих контрольованих дослідженнях. Тому відомості щодо частоти побічних реакцій часто не надаються.



Побічні реакції за частотою визначаються як дуже поширені ($\geq 1 / 10$), поширені ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), нечасті ($\geq 1 / 1000$, $< 1 / 100$), рідкісні ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1000$), дуже рідкісні ($\leq 1 / 10000$), «невідомо».

З боку крові та лімфатичної системи

Невідомо: недостатність вітаміну В₁₂, недостатність фолісової кислоти, мегалобластна анемія, сидеробластна анемія.

З боку серця

Рідкісні: Серцева аритмія та раптовий розвиток застійної серцевої недостатності у пацієнтів, які отримують дозування 1 г і більше на добу.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Підвищення рівня трансаміназ крові, зокрема у пацієнтів із захворюваннями печінки.

З боку імунної системи

Рідкісні: реакції гіперчутливості, включаючи висип, фоточутливість або гепатит.

З боку нервової системи

Дуже поширені: головний біль, тремор, дизартрія, вертиго.

Невідомо: дизартрія, важкі та незначні клонічні судоми, конвульсії, кома, парез, гіперрефлексія, парестезія, периферична нейропатія.

Психічні розлади

Дуже часто: депресія, розгубленість, тривожність, нервозність, сонливість, запаморочення, сонливість, млявість.

Невідомо: дезорієнтація, втрата пам'яті, психози, схильність до самогубства, агресія, зміни характеру.

З боку шкіри та слизових оболонок

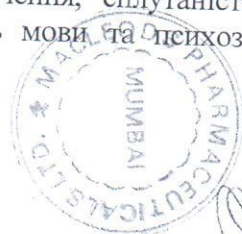
Невідомо: висип, лишасподібний висип, синдром Стівенса-Джонсона.

Повідомлення про побічні реакції:

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є дуже важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь-ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції власника реєстраційного свідоцтва, або, за наявності, через національну систему звітності.

4.9 Передозування

Якщо дорослий пацієнт прийняв дозу більше 1 г, може виникнути гостре отруєння. Хронічне отруєння залежить від дози і має тенденцію до виникнення при застосуванні дози більше 500 мг щоденно. Зазвичай при отруєнні уражається центральна нервова система. Ознаки передозування можуть включати головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість, підвищену збудливість, парестезію, сплутаність мови та психози. Внаслідок прийому більших доз часто виникають парези, судоми та кома.



У випадку передозування рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія. Для зниження абсорбції лікарського засобу активоване вугілля вважається більш ефективним, ніж блювання або промивання шлунка. Циклосерин виводиться за допомогою гемодіалізу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Лікарські засоби для лікування туберкульозу, Антибіотики.
Код АТХ: J04A B01

Властивості

Циклосерин – антибіотик широкого спектру дії, який має бактеріостатичну дію проти *Mycobacterium tuberculosis* у разі призначення клінічно рекомендованих доз.

Механізм дії

Циклосерин є аналогом амінокислоти D-аланіну. Він перешкоджає утворенню пептидогліканів та синтезу клітинної стінки бактерій.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Циклосерин швидко і майже повністю всмоктується після перорального прийому. Після однієї дози циклосерину 250 мг у здорових добровольців середнє значення ($\pm$ SD) $C_{\max}$ становило 10,03 нг/мл ($\pm$ 2,52), а відповідні значення $AUC_{0-\infty}$ та AUC_{0-t} становили 228.4 нг*год/мл ($\pm$ 77.2) та 159.5 нг*год/мл ($\pm$ 44.2) відповідно. Середнє значення ($\pm$ SD) $t_{\max}$ циклосерину становило 1,35 ($\pm$ 1,21) години. При повторних дозах циклосерину спостерігається деяке накопичення препарату протягом перших 3 днів терапії. Показано, що прийом лікарського засобу з їжею з високим вмістом жирів затримує абсорбцію циклосерину та знижує $C_{\max}$.

Розподіл

Циклосерин широко розподіляється в тканинах тіла та рідинах, включаючи легені, асцитну рідину, плевральну рідину та синовіальну рідину, в концентраціях, приблизно рівних концентрації препарату в плазмі. Циклосерин в низькій мірі зв'язується з білками плазми (<20%).

Виведення

Період напіввиведення циклосерину з плазми варіюється в межах від 4 до 30 годин із середнім значенням 10 годин. У пацієнтів із нормальною функцією нирок 60 – 70% пероральної дози циклосерину виводиться з сечею внаслідок клубочкової фільтрації. 30-40% дози метаболізується в печінці. Метаболіти виводяться з сечею. Невелика кількість препарату виводиться з фекаліями.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність:

Оскільки циклосерин виводиться нирками, для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідним коригування доз (див. розділ 4.2).



26

5.3 Доклінічні дані безпеки

Звичайні дослідження безпеки, фармакології, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності не викликали особливих проблем щодо безпеки для людини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Наповнення капсул: магнію оксид та тальк очищений

Оболонка капсули: желатин, натрію лаурилсульфат, хіноліновий жовтий, жовтий захід (FCF / FD & C жовтий №6) і титану діоксид.

6.2 Несумісність

Не застосовно

6.3 Термін придатності

24 місяці

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці.

6.5 Тип та вміст упаковки

Блістери

По 10 капсул у блістері Alu/Alu cold form, по 10 блістерів в картонній упаковці з листком-вкладишем для пацієнта.

Стрипи:

По 10 капсул у стрипі Alu/Alu, по 10 стрипів в картонній упаковці з листком-вкладишем для пацієнта.

6.6 Інструкція по застосуванню, поводженню та утилізації

Особливих вимог немає.

Будь-який невикористаний продукт чи відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед
304, Атланта Аркаде, Марол Чарч Род,
Андхері (Іст),
400059/ Мумбай
Індія
Телефон: +91 22 667 62 800



Циклосерин Капсули 125 мг
(Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед),
ТВ330

Частина 4 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Лютий 2019

Факс: +91 22 282 16 599
e-mail sjadhav@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВООЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ330

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ ПОДОВЖЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

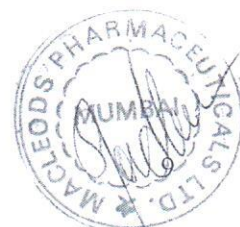
17 липня 2018

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Лютий 2019

ПОСИЛАННЯ

1. ВООЗ, Женева, 2014 р. : Супровідний посібник з керівних принципів ВООЗ щодо програмного ведення туберкульозу, стійкого до лікарських засобів.
2. ВООЗ, Женева, 2010 р. Керівні принципи з лікування туберкульозу. Четверте видання.
Доступно за посиланням:
<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
3. ВООЗ, Женева, 2011 р. : Супровідний посібник з керівних принципів ВООЗ щодо програмного ведення туберкульозу, стійкого до лікарських засобів.
Оновлено та доступно за посиланням:
<http://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistant-guidelines/en/>
4. ВООЗ, Женева, 2008 р. Посібник ВООЗ щодо програмного ведення MDR-TB.
Доступно за посиланням:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44163/1/9789241547765_eng.pdf?ua=1&ua=1
5. Сериноміцин: Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта. Жовтень 2011.
Доступно за посиланням:
<https://druginserts.com/lib/rx/meds/seromycin-1/>
6. Martindale: Повна лікарська резистентність, 2017, Фармацевтична преса.
7. Morton RF, et al. Дослідження абсорбції, розподілу та виведення циклосерину. Antibiot Annu 1955-56; 3: 169-72.



8. Zhu M, et al. Фармакокінетика циклосерину натще, при вживанні їжі з високим вмістом жирів, апельсинового соку та антацидів. Фармакотерапія. 2001 (8):891-7.

9. Педіатрична академія США. Перехід лікарських засобів та інших хімічних сполук у грудне молоко. Pediatrics 2001; 108: 776-89. (PubMed id: 11533352) Correction. ibid; 1029.

Також доступно за посиланням: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/3/776>
(станом на 27 Грудня 2018).



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 1000
Реєстраційне посвідчення
UA/18241/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта)

Заявник, країна: Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

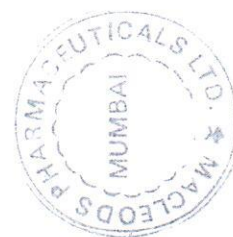
Виробник, країна: Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Циклосерин Капсули Ф.США 125 мг
Cycloserine Capsules USP 125 mg

капсули по 125 мг № 100 (10×10) у блістерах



WHO-PQ RECOMMENDED
PATIENT INFORMATION LEAFLET



PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Cycloserine 125 mg Capsules*

Cycloserine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your health care provider. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Cycloserine 125 mg Capsules is and what it is used for
2. What you need to know before you take Cycloserine 125 mg Capsules
3. How to take Cycloserine 125 mg Capsules
4. Possible side effects
5. How to store Cycloserine 125 mg Capsules
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT CYCLOSERINE 125 MG CAPSULES IS AND WHAT IT IS USED FOR

Cycloserine 125 mg Capsules is used to treat tuberculosis (TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is always given together with other medicines for TB. Cycloserine, the active ingredient of Cycloserine 125 mg Capsules, belongs to the family of medicines called antibiotics.

To help clear up your tuberculosis (TB) completely, you must keep taking this medicine for the full time of treatment, even if you begin to feel better. This is very important. It is also important that you do not miss any doses.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE CYCLOSERINE 125 MG CAPSULES

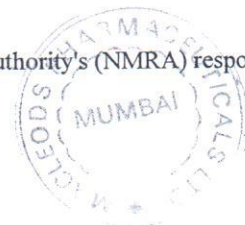
Do not take Cycloserine 125 mg Capsules:

- if you are allergic to cycloserine or any of the other ingredients of Cycloserine 125 mg Capsules (see section 6, What Cycloserine 125 mg Capsules contains),
- if you have seizures (epilepsy),
- if you have a psychiatric disorder (e.g. depressions or anxiety disorder),
- if you drink alcohol regularly.

Warnings and precautions

Cycloserine 125 mg Capsules may severely affect your mind and nervous system (see "Possible side effects"). Your health care provider will regularly check for these symptoms. If you or your contacts notice any undue depression or personality change while you are taking cycloserine, report this immediately to your health care provider.

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.



If you experience rash or yellowing of the skin and eyes (possible signs of an allergic reaction), tell your health care provider immediately.

Discuss the use of Cycloserine 125 mg Capsules with your health care provider if you have kidney disease. Your health care provider may need to adjust your dose.

It is important that your health care provider knows about all your symptoms even when you think they are not related to tuberculosis infection.

Other medicines and Cycloserine 125 mg Capsules

Tell your health care provider if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription. These may affect the action of Cycloserine 125 mg Capsules, or Cycloserine 125 mg Capsules may affect their action.

Concurrent use of Cycloserine 125 mg Capsules with isoniazid or ethionamide (other antituberculosis medicines) may make the side effects on the central nervous system worse. Your health care provider may adjust the dosage of the antituberculosis medicines and will regularly check for these side effects.

Cycloserine 125 mg Capsules with food, drink and alcohol

Do not take Cycloserine 125 mg Capsules with a high-fat meal. The absorption of cycloserine may be negatively affected. Cycloserine should best be taken without food. It can be taken with orange juice

Do not drink alcohol while taking Cycloserine 125 mg Capsules. You are more likely to experience serious side effects such as seizures if you drink alcohol while taking this medicine. Also, alcohol may make side effects of cycloserine such as dizziness and drowsiness more severe (see "Do not take Cycloserine 125 mg Capsules").

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, you must contact your health care provider to discuss the potential benefits and risks of your tuberculosis therapy to you and your child.

Cycloserine passes into the breast milk. However, no negative effects have been reported in breast-fed-infants, whose mothers were receiving cycloserine. If the infant is breast-fed both the breast-feeding mother and the infant should be dosed with Vitamin B6.

Driving and using machines

Cycloserine 125 mg Capsules may cause side effects such as dizziness or drowsiness, that can impair your ability to drive and to use machines.

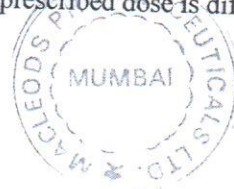
Cycloserine 125 mg Capsules contains Sunset Yellow (FCF/FD&C yellow#6).

This medicinal product contains Sunset yellow (FCF/FD&C yellow#6), which may cause allergic reactions.

3. HOW TO TAKE CYCLOSERINE 125 MG CAPSULES

Always take this medicine exactly as your health care provider has told you. Check with your health care provider if you are not sure.

Your health care provider will assign the dose of Cycloserine 125 mg Capsules appropriate for you. The following information includes only the average doses of this medicine. If your prescribed dose is different, do not change it unless your health care provider tells you to do so.



Adults:

Body weight	30-55.9 kg	56-70.9 kg	> 70 kg
Daily dose	500 mg	750 mg	1000 mg
Number of capsules per day	4	6	8

This dose is either split up to be taken twice daily (in the morning and evening) or once daily if tolerated.

For children the dose will be determined by the health care provider that prescribes the drug. Doses of 10-20 mg per kilogram of body weight per day have been used (daily maximum 1000 mg). The following information includes only the average doses of this medicine.

Body weight	5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg
Daily dose, per 125 mg capsule	1	1	2	3	4	(>14 years)	(>14 years)
1 capsule in 10 ml water	4-5 ml	5-6 ml	7-10 ml	_*	_*	_*	_*

*For older children who cannot swallow capsules, the capsules can be opened and dissolved in 10 ml water to aid administration.

Pyridoxine (Vitamin B6) should be taken concomitantly with cycloserine. If the mother is breast-feeding her infant, the infant should also be dosed with Vitamin B6.

Cycloserine 125 mg Capsules will always be taken in combination with other medicines against tuberculosis; please make sure to follow the instructions within the supplied package leaflet(s).

If you take more Cycloserine 125 mg Capsules than you should

If you have taken too many tablets you may develop headaches, dizziness, confusion, drowsiness, hyper-irritability, numbness or tingling in your hands or feet, slurred speech and personality changes (psychosis). You should immediately contact your health care provider or the nearest hospital emergency department for further advice.

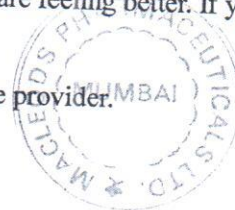
If you forget to take Cycloserine 125 mg Capsules

Take the missed dose as soon as possible, unless your next dose is scheduled in less than six hours. Skip the missed dose if it is almost time for your next regular dose. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Cycloserine 125 mg Capsules

Do not stop treatment unless your health care provider tells you to, even if you are feeling better. If you stop the medicine too soon, your infection may not be completely cured.

If you have any further questions on the use of this product, ask your health care provider.



4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Cycloserine 125 mg Capsules can cause side effects, although not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Cycloserine 125 mg Capsules, and those caused by any other medicines you may be taking at the same time, or by the disease itself.

For this reason, it is important that you inform your health care provider of any change in your health.

The most *commonly* reported (greater than 1 in every 100 patients treated) side effects are:

- confusion or abnormal behaviour,
- depression
- lethargy
- nervousness
- numbness or tingling in your hands or feet,
- tremors (shaking),
- drowsiness,
- dizziness,
- difficulty speaking,
- irritability,
- headache.

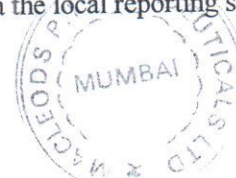
There are *rare* reports (between 1 in 10 000 and 1 in 1000 patients treated) of:

- allergic reactions (difficulty breathing; closing of your throat; swelling of your lips, tongue, or face; skin rash or hives, increased light sensitivity of the skin or inflammation of the liver).
- irregular heart beat and sudden development of heart failure (your heart muscle doesn't pump blood as well as it should) in patients receiving 1 g or more per day.

Frequency estimates for the following effects are not available:

- vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency, potentially leading to anaemia, which is characterized by many large immature and dysfunctional red blood cells (megaloblasts), other forms of anaemia.
- elevated liver enzymes, particularly in patients with pre-existing liver disease.
- involuntary rhythmic jerking movements of the arms and legs (clonic seizures), convulsion, coma, slight or partial paralysis, extremely high fever
- skin rash, which can be life-threatening and also involve the mucous membranes (Stevens-Johnson syndrome)

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your health care provider as soon as possible. You can also report side effects directly via the local reporting system.



5. HOW TO STORE CYCLOSERINE 125 MG CAPSULES

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Store in the original package below 25°C.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Cycloserine 125 mg Capsules contains

The active ingredient is 125 mg cycloserine.

The other ingredients are:

Capsule fill: Magnesium oxide and purified talc

Capsule shell: Gelatin, sodium lauryl sulphate, quinoline yellow, Sunset Yellow (FCF/FD&C yellow#6) and titanium dioxide

What Cycloserine 125 mg Capsules looks like and contents of the pack

Cycloserine 125mg Capsules is a yellow / yellow size "3" hard gelatin capsule filled with white to pale yellow powder.

Blister pack

10 capsules are packed in plain Alu/Alu cold form laminate blister cards, such 10 blister cards are packed in a carton along with the package information leaflet.

Strip pack

10 capsules are packed in plain Alu/Alu strips, such 10 strips are packed in a carton along with the package information leaflet.

Pack size: 10 x 10 capsules.

Supplier and Manufacturer

Supplier	Manufacturer
Macleods Pharmaceuticals Ltd, 304 Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai, 400 059, India Tel.: +91-22-66762800 Fax: +91-22-28216599 Email: exports@macleodspharma.com	Macleods Pharmaceuticals Limited, Phase II, Unit II, Plot No 25-27, Survey No 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman, 369 210 India Tel.: +91-260-2240125/2244337 Fax: +91-260-2241565



201

For any information about this medicinal product, please contact the supplier.

This leaflet was last approved in February 2019.

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:

<https://extranet.who.int/prequal/> .



184

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.09.2020 № 2000

Реєстраційне посвідчення

UA/18241/01/02

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (**Коротка характеристика лікарського засобу**).

Заявник, країна:

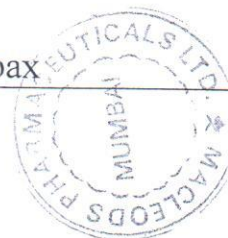
Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Циклосерин Капсули Ф.США 125 мг
Cycloserine Capsules USP 125 mg

капсули по 125 мг № 100 (10×10) у блістерах



185

WHO-PQ RECOMMENDED
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cycloserine 125 mg Capsules*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard gelatin capsule contains 125 mg cycloserine.

Excipients with known effect:

Each capsule contains 0.0018mg of FD&C Yellow #6/Sunset yellow FCF (small amount in capsule shell)

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard gelatin capsules.

Yellow / yellow size "3" hard gelatin capsule filled with white to pale yellow powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cycloserine 125 mg Capsules is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of all forms of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Cycloserine 125 mg Capsules is only indicated as a second line antimycobacterial drug when resistance to or toxicity from primary drugs has developed.

4.2 Posology and method of administration

Oral use

Cycloserine 125 mg Capsules **must always be given in combination** with other antituberculosis agents.

Posology

Adults:

The usual dose is 10-15 mg/kg/day, max. 1000 mg/day given in two divided doses every 12 hours or once a day if tolerated.

Body weight	30-55.9 kg	56-70.9 kg	> 70 kg
Daily dose	500 mg	750 mg	1000 mg

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.



Children:

10–20 mg/kg/day given in two divided doses every 12 hours. A daily dose of 1000 mg should not be exceeded. If available, therapeutic drug monitoring may be useful. Peak concentrations between 15–40 µg/ml have been recommended as appropriate.

Body weight	5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg
Daily dose, per 125 mg capsule	1	1	2	3	4	(>14 years)	(>14 years)
1 capsule in 10 ml water	4-5 ml	5-6 ml	7-10 ml	_*	_*	_*	_*

*For older children who cannot swallow capsules, the capsules can be opened and dissolved in 10 ml water to aid administration.

Dose adjustments

Some patients may require alternate day 250 mg and 500 mg dosing to avoid toxicity.

Renal failure/dialysis:

For patients with creatinine clearance < 30 ml/min or for patients on haemodialysis the recommended dose is 250 mg once daily or 500 mg, 3 times per week. Doses should be given after haemodialysis. Drug concentrations should be monitored to keep peak concentrations <35 µg/ml. Patients should also be carefully monitored clinically for signs of toxicity, and doses should be adjusted accordingly.

Hepatic impairment:

Data on cycloserine use in hepatic impairment are scarce. Patients should be carefully monitored for signs of toxicity.

To minimize headaches at the start of therapy, cycloserine can be started at lower doses of 250–500 mg and gradually increased over one to two weeks to achieve the target dose.

Pyridoxine (vitamin B6) should be taken concomitantly with cycloserine (see section 4.4).

Method of administration

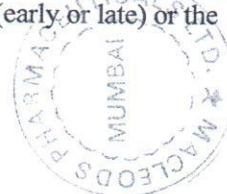
Cycloserine should best be taken without food. It can be taken with orange juice.

Duration of therapy

Therapy should be continued long enough to prevent relapse.

The duration of antituberculous therapy depends on the regimen chosen, the patient's clinical and radiographical responses, smear and culture results, and susceptibility studies of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the patient or the suspected source case.

If therapy is interrupted, the treatment schedule should be extended to a later completion date depending, e.g. on the length of the interruption, the time during therapy (early or late) or the patient's status.



4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Epilepsy.

Psychiatric disease (e.g. depression, severe anxiety, psychosis).

Concurrent use of alcohol (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Before initiation of treatment, bacterial susceptibility to the drug should be established.

Monitoring:

Cycloserine peak concentrations should be obtained within the first 1–2 weeks of therapy and monitored serially during therapy. The peak concentration should be kept below 35 mcg/ml.

Neuropsychiatric status should be assessed at least at monthly intervals and more frequently if neuropsychiatric symptoms develop. The most dangerous risk of cycloserine is that of suicide, so mood should be carefully watched and any undue depression or personality change observed should be immediately reported.

Since CNS toxicity is more common with higher doses, patients receiving more than 500 mg daily should be particularly closely observed.

Patients should be monitored by hematologic, renal excretion, blood level, and liver function studies

Cycloserine 125 mg Capsules should be discontinued or the dosage reduced if the patient develops symptoms of CNS toxicity, such as convulsions, psychosis, somnolence, depression, confusion, hyperreflexia, headache, tremor, vertigo, paresis, or dysarthria. Anticonvulsant drugs or sedatives may be effective in controlling these symptoms.

The drug should be discontinued if a hypersensitivity reaction (e.g. rash, hepatitis) occurs.

Patients should receive pyridoxine (vitamin B6) while taking cycloserine. This is especially important while breastfeeding. Adults need 100 mg or more (or 50 mg per 250 mg of cycloserine) and children should receive a dose proportionate to their weight (1–2 mg/kg/day, with a usual range of 10–50 mg/day).

Cycloserine should be used very cautiously in patients with renal failure (see section 4.2).

Excipients

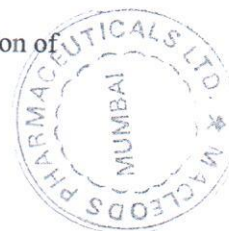
This medicinal product contains FD&C Yellow #6 (sunset yellow FCF), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent administration of cycloserine with ethionamide, isoniazid or alcohol potentiates the neurotoxicity of cycloserine.

Antacids do not affect absorption of cycloserine.

Food: Intake with high-fat meal has been shown to negatively affect the absorption of cycloserine (see section 5.2) and should thus be avoided.



4.6 Pregnancy and lactation

Animal data do not indicate any teratogenicity. Data in human pregnancy are limited. Cycloserine should be given to pregnant women only if clearly needed and when there are no suitable alternatives.

Cycloserine passes into the breast milk. No adverse effects have been observed in breast-fed infants whose mothers were receiving cycloserine. (For Vitamin B6 substitution of the infant see section 4.4)

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of cycloserine should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery. Negative effects of cycloserine on the ability to drive and use machines may be synergistic with the effects of alcohol (see section 4.3).

4.8 Undesirable effects

The most frequent and most important adverse reactions of cycloserine are psychiatric and central nervous system (CNS) disorders as detailed below. CNS adverse reactions appear to be dose-related, and occur within the first 2 weeks of therapy in about 15 to 30% of patients. CNS symptoms generally disappear when the drug is discontinued.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. They are not based on adequately sized randomized controlled trials, but on published literature data generated mostly during post-approval use. Therefore, often no frequency data can be given.

Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), very rare ($\leq 1/10,000$), 'not known'.

Blood and lymphatic system disorders

Not known: Vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency, megaloblastic anaemia, sideroblastic anaemia.

Cardiac disorders

Rare: Cardiac arrhythmias and sudden development of congestive heart failure in patients receiving 1 g or more per day.

Hepatobiliary disorders

Elevated serum transaminases, particularly in patients with preexisting liver disease.

Immune system disorders

Rare: Hypersensitivity reactions including rash, photosensitivity or hepatitis.

Nervous system disorders

Very common: headache, tremor, dysarthria, vertigo.

Not known: dysarthria, major and minor clonic seizures, convulsions, coma, paresis, hyperreflexia, paresthesia, peripheral neuropathy.

Psychiatric disorders

Very common: depression, confusion, anxiety, nervousness, drowsiness, dizziness, somnolence, lethargy.

Not known: disorientation, loss of memory, psychoses, suicidal tendencies, aggression, character changes.



Skin and subcutaneous tissue disorders

Not known: Rash, lichenoid eruptions, Stevens-Johnson syndrome.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care providers are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Acute toxicity can occur when more than 1 g is ingested by an adult. Chronic toxicity is dose related and tends to occur if more than 500 mg are administered daily. Toxicity commonly affects the central nervous system. Effects may include headache, vertigo, confusion, drowsiness, hyperirritability, paraesthesia, slurred speech and psychosis. Following ingestion of larger doses, paresis, convulsions and coma often occur.

Symptomatic and supportive therapy is recommended. Activated charcoal may be more effective in reducing absorption than emesis or gastric lavage. Cycloserine is removed by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for the treatment of tuberculosis, Antibiotics
ATC code: J04AB01

Properties

Cycloserine is a broad-spectrum antibiotic that is bacteriostatic to *Mycobacterium tuberculosis* at the clinically recommended doses.

Mechanism of action

Cycloserine is an analog of the amino acid D-alanine. It interferes with peptidoglycan formation and bacterial cell wall synthesis.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Cycloserine is rapidly and almost completely absorbed after oral administration. Following single dose administration of Cycloserine 250 mg Capsules in healthy volunteers, the mean ($\pm$ SD) cycloserine C_{max} value was 10.03 ng/ml ($\pm$ 2.52) and the corresponding values for $AUC_{0-\infty}$ was 228.4 ng.h/ml ($\pm$ 77.2) and AUC_{0-4} was 159.5 ng.h/ml ($\pm$ 44.2). The mean ($\pm$ SD) cycloserine t_{max} value was 1.35 ($\pm$ 1.21) hours. With repeated doses of cycloserine, there is some accumulation of the drug during the first 3 days of therapy.

Intake with a high-fat meal has been shown to delay the absorption of cycloserine and decrease C_{max} .

Distribution

Cycloserine is widely distributed into body tissues and fluids including lungs, ascitic fluid, pleural fluid and synovial fluid, in concentrations approximately equal to plasma concentrations of the drug. Cycloserine is bound to plasma proteins to a low extent (<20%).



Elimination

The plasma half-life of cycloserine has been estimated to range between 4 and 30 hours with a mean of 10 hours. In patients with normal renal function, 60 - 70% of an oral dose of cycloserine is excreted unchanged in urine by glomerular filtration. 30-40% of the dose is metabolized in the liver. The metabolites are excreted in the urine. Small amounts of the drug are excreted in faeces.

Special populations

Renal impairment:

Since cycloserine is renally eliminated, dose adjustment is required for renal failure (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Conventional studies of safety, pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction have not raised any special safety concerns for humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule fill: Magnesium oxide and purified talc

Capsule shell: Gelatin, sodium lauryl sulphate, quinoline yellow, sunset yellow (FCF/FD&C yellow#6) and titanium dioxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package below 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Blister pack

10 capsules are packed in plain Alu/Alu cold form laminate blister cards, such 10 blister cards are packed in a carton along with the package information leaflet.

Strip pack

10 capsules are packed in plain Alu/Alu strips, such 10 strips are packed in a carton along with the package information leaflet.



6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Macleods Pharmaceuticals Ltd,
304 Atlanta Arcade,
Marol Church Road,
Andheri (East), Mumbai,
400 059, India
Tel.: +91-22-66762800
Fax: +91-22-28216599
Email: exports@macleodspharma.com

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB330

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/ RENEWAL OF PREQUALIFICATION

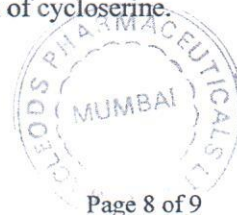
17 July 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

February 2019

References:

1. WHO, Geneva, 2014: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
2. WHO, Geneva 2010 Guidelines for treatment of tuberculosis. Fourth edition: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
3. WHO, Geneva 2011 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. update: <http://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistant-guidelines/en/>
4. WHO, Geneva 2008 WHO Management of MDR-TB.A field guide, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44163/1/9789241547765_eng.pdf?ua=1&ua=1
5. Seromycin: Package Insert and label Information, October 2011 (<https://druginserts.com/lib/rx/meds/seromycin-1/>)
6. Martindale: The Complete Drug Reference, 2017, The Pharmaceutical Press.
7. Morton RF, et al. Studies on the absorption, diffusion, and excretion of cycloserine. Antibiot Annu 1955-56; 3: 169-72.



8. Zhu M, et al. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy*. 2001 (8):891-7.
9. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89. (PubMed id: 11533352) Correction. *ibid*; 1029. Also available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/3/776> (accessed 27 Dec 2018).

