МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002439 - 130414
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Локсидон плюс

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Локсидон плюс

Международное непатентованное название препарата: Теризидон + Пиридоксин

Лекарственная форма: Капсулы

Описание

Для дозировки 150 мг + 10 мг: твердые желатиновые капсулы № «1». Корпус капсулы белого цвета, крышка капсулы желтого цвета.

Для дозировки 250 мг + 10 мг: твердые желатиновые капсулы № «0». Корпус капсулы зеленого цвета, крышка капсулы синего цвета.

Для дозировки 300 мг + 10 мг: твердые желатиновые капсулы № «00». Корпус капсулы белого цвета, крышка капсулы красного цвета.

Содержимое капсул - белый или белый с желтоватым оттенком цвета порошок.

Состав

Действующее вещество:

Теризидон	150 мг	250 мг	300 мг
Пиридоксина гидрохлорид	10 мг	10 мг	10 мг

Вспомогательные вещества: Лактоза – 5,0 мг/ 15,0 мг/ 20,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 4,0 мг / 6,7 мг/ 8,0 мг; тальк – 5,0 мг/ 8,3 мг/ 10,0 мг.

Состав твердых желатиновых капсул («Эрават Фарма Лимитед», Индия):

Для дозировки 150 мг + 10 мг: вода очищенная – 14 - 15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,24 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,2 мг, титана диоксид – 1,1252 мг - 2,05 мг, хинолиновый желтый - 0,0562 мг, желатин – до 100 мг.

Для дозировки 250 мг + 10 мг: вода очищенная – 14 - 15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,24 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,2 мг, индиго кармин – 0,1500 мг, хинолиновый желтый – 0,2625 мг, титана диоксид – 1,1252 мг – 2,6256 мг, желатин – до 100 мг.

Для дозировки 300 мг + 10 мг: вода очищенная – 14 - 15 мг, натрия лаурилсульфат –

0,24 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,2 мг, краситель азорубин – 0,7501 мг, титана диоксид – 0,3750 мг - 2,05 мг, желатин – до 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулезный препарат

КОД АТХ: J04AK03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Теризидон

Теризидон - антибиотик широкого спектра действия, является производным D-циклосерина. Теризидон конкурентно блокирует ферменты, которые встраивают аланин в аланил-аланин дипептид – основной компонент стенки микобактерии. Не обладает перекрестной устойчивостью с другими противотуберкулезными препаратами. Теризидон обладает антибактериальной активностью по отношению к микобактериям туберкулеза и бактериям, вызывающим инфекции мочевыводящих путей включая штаммы бактерий, которые становятся резистентными к другим антибиотикам. Минимальная ингибирующая концентрация теризидона для чувствительных штаммов - 4-250 мг/л, в том числе для микобактерий туберкулеза составляет 10-40 мг/л, для стафилококков - 8-32 мг/л, для грамотрицательных бактерий, имеющих клиническое значение - 50-250 мг/л.

К теризидону чувствительны следующие бактерии: *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium,* а также *Staphylococcus aureus. Staphylococcus epidermidis.* К этому препарату чувствительны также *Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Citrobacter, Enterobacter, Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.*

Пиридоксин

Пиридоксин действует как коэнзим, участвуя в биохимических реакциях, включая метаболизм аминокислот и гликогена, в синтезе нуклеиновых кислот, гемоглобина, сфингомиелина и других сфинголипидов, в синтезе медиатора серотонина, дофамина, норэфедрина и гамма-аминомасляной кислоты. Пиридоксин обладает антинейротоксическим действием. Применение пиридоксина уменьшает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Фармакокинетика

Теризидон

Теризидон всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстро и почти полностью – на 70-90 %. Прием пищи не влияет на скорость всасывания. После приема внутрь 250 мг теризидона максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет около 6,5

мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) – 2-4 часа. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма, например в легких, желчи, проникает в асцитическую, плевральную и синовиальную жидкости, лимфу, слюну. Очень хорошо проникает в цереброспинальную жидкость (концентрация в цереброспинальной жидкости достигает 80-100 % концентрации в сыворотке крови), более высокая концентрация отмечается у больных с воспалением мозговых оболочек. При приеме внутрь теризидона в дозе 250 мг высокие концентрации препарата обнаруживаются в крови и моче, что позволяет использовать его для лечения инфекций мочевыводяших путей, в т.ч. хронических форм.

Выделение почками происходит медленно и равномерно, период полувыведения ($Т_{1/2}$) - 24 ч. Замедленная экскреция препарата почками приводит к тому, что уровень концентрации теризидона в моче сохраняется в течение 12 часов, 60-70% препарата выводится в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации. Небольшое количество выводится кишечником. Значение константы элиминации составляет – 0,0262 $ч^{-1}$. Незначительное количество теризидона метаболизируется, что является причиной низкого/слабого токсического влияния на почки. При почечной недостаточности период полувыведения удлиняется до 72 ч.

Пиридоксин

Всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфата и пиридоксаминофосфата). Пиридоксальфосфат на 90 % связывается с белками плазмы. Хорошо проникает во все ткани; накапливается преимущественно в печени, меньше – в мышцах и центральной нервной системе. Проникает через плаценту, секретируется с грудным молоком. $Т_{1/2}$ составляет 15-20 дней. Выводится почками, а также посредством гемодиализа.

Показания к применению

Туберкулез различных форм и локализаций в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к теризидону или циклосерину, пиридоксину, а также к любому другому компоненту препарата; органические заболевания центральной нервной системы, атеросклероз головного мозга; эпилепсия, эпилептические припадки (в т. ч. в анамнезе); нарушения психики (тревожность, психозы, депрессия, в т.ч. в анамнезе); тяжелая почечная недостаточность (концентрация креатинина более 2 мг/дл); алкоголизм;

детский возраст до 14 лет; беременность, период лактации; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), хроническая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Концентрации теризидона в материнском молоке приближаются к таковым в плазме крови. В случае применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи (доза указана по теризидону): взрослым и детям старше 14 лет и массой тела менее 60 кг – по 300 мг 2 раза в сутки (600 мг/сут); с массой тела 60-80 кг – по 300 мг 3 раза в сутки (900 мг/сут).

Взрослым с массой тела более 80 кг – по 600 мг 2 раза в сутки (1200 мг/сут).

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу препарата и кратность приема уменьшают: по 250 мг 1 раз в сутки ежедневно или по 500 мг 3 раза в неделю (например, понедельник, среда, пятница). При концентрации креатинина более 2 мг/дл прием препарата противопоказан.

Продолжительность курса лечения составляет 3-4 мес.

Препарат не обладает особенностями действия при первом приеме или при его отмене. Ни при каких обстоятельствах не следует преждевременно прекращать или временно прерывать начатый курс лечения или принимать препарат нерегулярно.

При пропуске приема одной дозы необходимо принять следующую дозу препарата в установленное время, не следует принимать удвоенную дозу.

Побочное действие

Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций использованы следующие градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, в том числе сообщения о единичных случаях).

Со стороны центральной нервной системы: редко – головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница, чувство опьянения; очень редко – судороги (в т.ч. эпилептические), дизартрия, психические расстройства, такие как мании или депрессии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – боль в животе, метеоризм и диарея.

Прочие: очень редко – аллергические реакции, кожная сыпь.

За счет наличия в составе пиридоксина (дополнительно): гиперсекреция соляной кислоты, онемение и появление чувства сдавливания в конечностях (симтом «чулок» и «перчаток»), снижение лактации.

Передозировка

Симптомы: Данные о передозировке препарата отсутствуют.

При передозировке возможно усиление нейротоксичности (в т.ч. эпилептиформные припадки), нарушение функции желудочно-кишечного тракта.

Лечение: симптоматическое, активированный уголь. Для профилактики нейротоксического действия возможно введение пиридоксина, противосудорожных и седативных лекарственных средств. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Теризидон

Этанол повышает риск развития побочных реакций, в т.ч. эпилептических припадков.

При одновременном применении с этионамидом повышается риск возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (особенно судорог).

При одновременном применении с фентоином возможно увеличение концентрации фенитоина в плазме крови.

Одновременное применение с изониазидом повышает частоту возникновения головокружения, сонливости.

При одновременном применении с циклосерином возможна передозировка препарата.

Пиридоксин

Усиливает действие диуретиков; ослабляет фармакологические эффекты леводопы.

Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.

Препарат сочетается с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой и калия и магния аспарагинатом.

Особые указания

Применение препарата на фоне алкоголя сопряжено с повышенной частотой побочных эффектов, вплоть до развития судорог, поэтому во время приема препарата необходимо избегать употребления алкоголя.

Применение препарата одновременно с циклосерином запрещено из-за возможной передозировки.

Теризидон может вызвать дефицит цианокобаламина и/или фолиевой кислоты, в этих случаях необходимо провести соответствующее обследование и лечение больного. Рекомендуется принимать совместно с глутаминовой кислотой в дозе 500 мг 3 раза в день.

При лечении препаратом следует ежемесячно контролировать анализы крови и мочи, показатели функции печени (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, концентрацию билирубина в плазме крови).

Необходимо следить за состоянием больного: медицинский персонал, наблюдающий за больными в стационаре, так же, как и члены семьи амбулаторных пациентов, принимающих теризидон, должны быть информированы о возможности развития нежелательных реакций со стороны нервной системы и проинструктированы о необходимости немедленно информировать лечащего врача при появлении депрессии или изменений в поведении больного.

При тяжелых поражениях печени пиридоксин в больших дозах может вызвать ухудшение ее функции.

При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха пиридоксин может искажать результаты.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Капсулы 150 мг + 10 мг, 250 мг + 10 мг, 300 мг + 10 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

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

По 30, 60, 100 или 120 капсул в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей, или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром – эрзац. Пачки помещают в транспортную тару.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в транспортную тару.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

Производитель

ОАО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007, г. Иркутск, Красногвардейская д.23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

Россия, 664040, г. Иркутск ул. Р. Люксембург, д.184

Претензии потребителей направлять по адресу:

ОАО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Генеральный директор
ОАО «Фармасинтез» А.В. Кейко

_____ 2014 г.