

ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Амизолид**  
**таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг, 600 мг**  
**АО «Фармасинтез», Россия**

**Регистрационный номер:** ЛП-002276 от 11.10.2013

**Торговое название препарата:** Амизолид

**Международное непатентованное название лекарственного препарата:** Линезолид

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку:**

Действующее вещество:

Линезолид – 200,0 мг 400,0 мг 600,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро:

Бетадекс (бета-циклодекстрин) (EP) – 10,0 мг 20,0 мг 30,0 мг

Коповидон (USP) – 9,0 мг 18,0 мг 27,0 мг

Крахмал прежелатинизированный (USP) – 26,0 мг 52,0 мг 78,0 мг

Кремния диоксид коллоидный

(аэросил марка А-300) (USP) – 3,0 мг 6,0 мг 9,0 мг

Натрия стеарилфумарат (USP) – 5,0 мг 10,0 мг 15,0 мг

Магния гидроксикарбонат (USP) – 18,0 мг 36,0 мг 54,0 мг

Гипромеллоза Е-15 (USP) – 2,0 мг 4,0 мг 6,0 мг

дополучения ядра таблетки: 273,0 мг 546,0 мг 819,0 мг

Готовая водорастворимая пленочная

оболочка (НД фирмы): 7,0 мг 14,0 мг 21,0 мг

(Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) - 74,2 %, тальк-2,3 %, полиэтиленгликоль-14,3 %, титана диоксид- 3,5 %, краситель железа оксид красный-1,4 %, краситель железа оксид желтый-4,3 %).

до получения таблетки, покрытой пленочной оболочкой массой:

280,0 мг 560,0 мг 840,0 мг

**Описание**

*Для дозировки 200 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

*Для дозировки 400 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсуловидные, двояковыпуклые, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

*Для дозировки 600 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

На поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибиотик — оксазолидинон.

**Код АТХ:** [J01XX08]

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика.**

Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Чувствительность

Препарат активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы) Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы) Streptococcus pyogenes
Препарат активен <i>in vitro</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину) Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы) Staphylococcus haemolyticus Стрептококки группы Viridans
<u>Грамотрицательные аэробы</u> Pasteurella multocida
Резистентные к линезолиду микроорганизмы
Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.  
Enterobacteriaceae spp.  
Pseudomonas spp

Не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов между линезолидом и Pseudomonas spp противомикробными препаратами других классов (аминогликозидами, бета-лактамами антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифамицинами, тетрациклинами и хлорамфениколом). Линезолид активен в отношении как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам микроорганизмов. Резистентность по отношению к линезолиду развивается очень медленно путем многостадийной мутации 23S-рибосомальной РНК. Помимо основного противомикробного действия, проявляет свойства слабого неселективного ингибитора моноаминоксидазы (MAO) типов А и В.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Абсолютная биодоступность составляет около 100%. При приеме внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 400 мг (однократно и 2 раза в сутки) максимальная концентрация в крови (C<sub>max</sub>) составляет - 8,1 и 11 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации (ТC<sub>max</sub>) – 1,52 и 1,12 ч; площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) – 55,1 и 73,4 мкг\*ч/мл; период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) – 5,2 и 4,69 ч; клиренс - 146 и 110 мл/мин соответственно. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 600 мг (однократно и 2 раза в сутки) C<sub>max</sub> составляет 12,7 и 21,2 мкг/мл; T<sub>Cmax</sub> – 1,28 и 1,03 ч; AUC – 91,4 и 138 мкг\*ч/мл; T<sub>1/2</sub> – 4,26 и 5,4 ч; клиренс - 127 и 80 мл/мин соответственно.

Равновесная концентрация (C<sub>ss</sub>) препарата в крови достигается на 2-3 день применения.

Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Объем распределения при достижении C<sub>ss</sub> у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л. Связь с белками плазмы - 31% (не зависит от концентрации).

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида in vitro. Линезолид также не ингибирует активность клинически важных изоферментов цитохрома (P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию 2 неактивных метаболитов: гидроксиэтилглицина (является основным метаболитом у человека и образуется в результате ферментативного процесса) и аминоксидоксиуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Описаны также другие "малые" неактивные метаболиты.

Линезолид выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), неизмененного препарата (30-35%) и аминоксидоксиуксусной кислоты (10%). Через кишечник выделяется в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоксидоксиуксусной кислоты (3%). Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. У женщин более низкий объем распределения, клиренс (на 20% меньше) и более высокая концентрация в плазме, чем у мужчин. T<sub>1/2</sub> линезолида у женщин и мужчин существенно не различается, нет необходимости в коррекции режима дозирования.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) коррекции режима дозирования не требуется, т.к. нет зависимости между клиренсом креатинина и выведением препарата через почки. Поскольку 30% дозы препарата выводится в течение 3 ч гемодиализа, у пациентов, получающих подобное лечение, линезолид следует применять после диализа.

Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с умеренной или средней степени печеночной недостаточностью, в связи с чем нет необходимости в коррекции дозы препарата.

#### Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к линезолиду микроорганизмами; пневмония (внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в т.ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium).

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата; детский возраст до 12 лет и с массой тела менее 40 кг; период грудного вскармливания; одновременный прием с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазу А или В (например, фенелзин, изокарбоксамид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов; при отсутствии мониторинга артериального давления не следует применять препарат пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин); при отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует применять лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT<sub>1</sub> рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.

#### С осторожностью

Беременность, тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность.

#### Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение линезолида при беременности возможно только в случаях, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск. Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком, поэтому в период терапии линезолидом, рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

#### Способ применения и дозы

Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т.к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

**Взрослые и дети (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг)**

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Рекомендуемая продолжительность
---	-----------------------------------	---------------------------------

		лечения
- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> ;	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней

*Пожилым пациентам:* коррекции дозы не требуется.

*Пациентам с почечной недостаточностью:* коррекции дозы не требуется. В связи, с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен применяться после проведения диализа пациентам нуждающимся в нем.

*Пациентам с печеночной недостаточностью:* коррекции дозы не требуется.

#### **Побочное действие**

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые:  $\geq 10\%$

Частые:  $\geq 1\%$  и  $<10\%$

Нечастые:  $\geq 0,1\%$  и  $<1\%$

Редкие:  $\geq 0,01\%$  и  $<0,1\%$

Очень редкие:  $<0,01\%$

Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаше остальных отмечаются диарея, головная боль и тошнота.

#### **Взрослые пациенты**

##### **Со стороны пищеварительной системы:**

*Частые:* тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе (в том числе спастические), метеоризм, кандидоз слизистой оболочки полости рта, судороги.

*Нечастые:* изменение окрашивания языка.

*Лабораторные показатели:*

*Частые:* тромбоцитопения.

*Нечастые:* повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности «печеночных ферментов» (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактин.

##### **Со стороны нервной системы:**

*Частые:* головная боль, головокружение, судороги.

*Нечастые:* извращение вкуса.

##### **Со стороны центральной нервной системы:**

*Частые:* бессонница.

##### **Со стороны мочеполовой системы:**

*Частые:* вагинальный кандидоз.

##### **Со стороны кожных покровов:**

*Частые:* сыпь.

##### **Прочие:**

*Частые:* лихорадка.

*Нечастые:* оппортунистическая грибковая инфекция.

Также были отмечены: повышение артериального давления, диспепсия, зуд.

#### **Подростки (от 12 до 17 лет)**

##### **Со стороны пищеварительной системы:**

*Частые:* тошнота, рвота, диарея, боли в животе (локальные и генерализованные), жидкий стул.

*Лабораторные показатели:*

*Не частые:* эозинофилия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), липазы, концентрации креатинина.

##### **Со стороны нервной системы:**

*Частые:* головная боль, вертиго.

##### **Со стороны кожных покровов:**

*Частые:* сыпь.

Не частые: зуд.

**Со стороны дыхательной системы:**

Частые: инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, кашель.

**Прочие:**

Частые: лихорадка, боль неуточненной локализации.

**Спонтанные (постмаркетинговые) данные:**

**Лабораторные показатели:** обратимая миелосупрессия (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, панцитопения).

**Со стороны органов чувств:** случаи нейропатии зрительного нерва, иногда приводящие к потере зрения (см. «Особые указания»).

**Аллергические реакции:** анафилаксия.

**Со стороны кожных покровов:** сыпь, ангионевротический отек; буллезное поражение кожи, подобные синдрому Стивенса-Джонсона.

**Со стороны обмена веществ:** лактоацидоз.

**Со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, судороги (см. «Особые указания»).

**Со стороны пищеварительной системы:** изменение окраски эмали зубов (см. «Особые указания»).

**Прочие:** озноб, утомляемость, серотониновый синдром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

**Передозировка**

**Лечение:** при необходимости проводят симптоматическую терапию (в т.ч. необходимо поддерживать уровень клубочковой фильтрации). Примерно 30% дозы выводится в течение 3 ч при гемодиализе.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*.

Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

**Ингибиторы моноаминоксидазы**

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псевдоэфедрина* и *фенилпропаноламина*. В связи с этим, рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях I, II, III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако, было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов-селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При одновременном применении с азтреонамом и гентамицином изменения фармакокинетики линезолида не отмечалось.

Рифампицин вызывал снижение *S*<sub>max</sub> и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 % соответственно.

**Особые указания**

При установленной инфекции (или подозрении на инфекцию, вызванную сопутствующими грамотрицательными микроорганизмами, показано дополнительное применение средств, действующих на грамотрицательную флору.

У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. В связи с этим, в процессе лечения необходимо контролировать количество тромбоцитов и гемоглобина в крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих содержание гемоглобина или количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель.

У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести.

О случаях диареи, связанной с *Clostridiumdifficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridiumdifficile*. *Clostridiumdifficile* вырабатывает токсины A и B, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridiumdifficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridiumdifficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колэктомия.

Возможность развития диареи, связанной с *Clostridiumdifficile*, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridiumdifficile* после введения антибактериальных препаратов.

При проявлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 3 месяцев), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений независимо от продолжительности терапии. В случае развития периферической нейропатии и нейропатии зрительного нерва, следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов.

В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача.

Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития. При необходимости

применение препарата Амизолид в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены».

Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.**

В период лечения управление транспортными средствами и занятие потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не рекомендуются.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг, 400 мг и 600 мг

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

По 10, 14, 20, 24, 30, 50 или 100 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

По 1, 2, 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

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

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту врача.

**Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

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

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

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

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