МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001176 - 111013
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Амизолид

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Амизолид

Международное непатентованное название лекарственного препарата: Линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

Линезолид 200 мг, 400 мг, 600 мг

Вспомогательные вещества:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Ядро: бетадекс (бета-циклодекстрин) – 10,0 мг/ 20,0 мг/ 30,0 мг; коповидон – 9,0 мг/ 18,0 мг/ 27,0 мг; крахмал прежелатинизированный – 18,0 мг/ 36,0 мг/ 54,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 3,0 мг/ 6,0 мг/ 9,0 мг; натрия стеарилфумарат – 5,0 мг/ 10,0 мг/ 15,0 мг; магния гидроксикарбонат – 28,0 мг/ 56,0 мг/ 84,0 мг.

Оболочка: Готовая водорастворимая пленочная оболочка- 7,0 мг/14,0 мг/21,0 мг.

(Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 74,2 %, тальк-2,3 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) – 14,3 %, титана диоксид- 3,5 %, краситель железа оксид красный-1,4 %, краситель железа оксид желтый-4,3 %).

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 инициирующего 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 in vitro и in vivo

Грамположительные аэробы
Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)
Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)
Streptococcus pyrogenes

Препарат активен in vitro

Грамположительные аэробы
Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)
Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину)
Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы) Staphylococcus haemolyticus
Стрептококки группы Viridans

Грамотрицательные аэробы
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-лактамными 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 (МАО) 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 около100%. При приеме внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 400 мг (однократно и 2 раза в сутки) максимальная концентрация в крови (Cmax) составляет - 8,1 и 11 мкг/мл; время достижения максимальной концентрации (TCmax) – 1,52 и 1,12 ч; площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) – 55,1 и 73,4 мкг*ч/мл; период полувыведения (T1/2) – 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) Cmax составляет 12,7 и 21,2 мкг/мл; TCmax – 1,28 и 1,03 ч; AUC – 91,4 и 138 мкг*ч/мл; T1/2 – 4,26 и 5,4 ч; клиренс - 127 и 80 мл/мин соответственно.

Равновесная концентрация (Css) препарата в крови достигается на 2-3 день применения. Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Объем распределения при достижении Css 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 неферментативного процесса) и аминоэтоксиуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Описаны также другие "малые" неактивные метаболиты.

Линезолид выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), неизмененного препарата (30-35%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (10%). Через кишечник выделяется в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%). Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста.

У женщин более низкие объем распределения, клиренс (на 20% меньше) и более высокая концентрация в плазме, чем у мужчин. T1/2 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 моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), 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: игибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

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 *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы);*	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы)* или *Streptococcus pneumoniae (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 *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), Streptococcus pyogenes или Streptococcus agalactiae;*	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные Enterococcus faecium, 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: ≥ 10 %

Частые: ≥ 1 % и <10 %

Нечастые: ≥ 0,1 % и <1 %

Редкие: ≥ 0,01 % и <0,1 %

Очень редкие: <0,01 %

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

Взрослые пациенты

Со стороны пищеварительной системы: 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), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактина.

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

Лабораторные показатели:

Не частые: эозинофелия, 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 лекарственным препаратами

Установлено, что изоферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме линезолида in vitro. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома Р450 (1А2, 2С9, 2С19, 2Д6, 2Е1, 3А4).

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псеводэфедрина 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 Cmax и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 % соответственно.

Особые указания

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

У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиться 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 фунциональные 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 Clostridium difficile, 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 Clostridium difficile. Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с Clostridium difficile. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами Clostridium difficile, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия.

Возможность развития диареи, связанной с Clostridium difficile, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с Clostridium difficile 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 концетрации 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

ОАО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007, г. Иркутск,

Красногвардейская д.23, оф. 3.

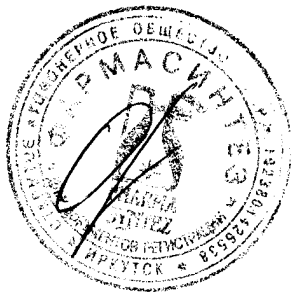
Адрес производственной площадки: Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург 184, 1 этаж.

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

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

Генеральный директор
ОАО «Фармасинтез»



О.В. Турчанинова

«____»_____ 2012 г.