

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.02.2020 № 240
Регистрационное удостоверение
№ 4A/3621/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛЕВОМИЦЕТИН
(LEVOMYCETINE)

Состав:

действующее вещество: хлорамфеникол;

1 таблетка содержит хлорамфеникола (в пересчете на 100 % сухое вещество) – 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, натрия кроскармеллоза, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с плоской поверхностью, риской и фаской. Допускается наличие едва заметных вкраплений желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Амфениколы. Хлорамфеникол. Код АТХ J01B A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Левомецетин (хлорамфеникол), антибиотик широкого спектра действия, имеет бактериостатическое действие. В высоких концентрациях или в отношении высокочувствительных микроорганизмов он может проявлять бактерицидный эффект. Будучи жирорастворимым, хлорамфеникол проникает через клеточную мембрану бактерий и обратимо связывается с субъединицей 50S бактериальных рибосом, в которых задерживается перемещение аминокислот в растущих пептидных цепях (возможно, как результат подавления активности пептидилтрансферазы), вследствие чего нарушается формирование пептидных связей и последующий синтез белка.

Активен в отношении *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Salmonella* spp., (в том числе *Salmonella typhi*), действует на *Streptococcus* spp. (в том числе на *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, ряд штаммов *Proteus* spp., на некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa*; активен в отношении *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., *Chlamydia* spp. (в том числе *Chlamydia trachomatis*). Не действует на *Mycobacterium tuberculosis*, на патогенные простейшие и на грибы. Активен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, сульфаниламидам. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. В связи с высокой токсичностью хлорамфеникол применяют для лечения тяжелых инфекций, при которых менее токсичные антибактериальные средства неэффективны или противопоказаны.

Фармакокинетика.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80 %. Время достижения максимальной концентрации – 1-3 часа. Терапевтическая концентрация удерживается 4-5 часов после приема препарата. С белками связывается 45-50 %. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, проникает через плаценту и в грудное молоко. Наибольшие концентрации хлорамфеникола наблюдаются в печени и почках. В желчи наблюдается до 30 % от введенной дозы. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер: максимальная концентрация в ликворе наблюдается через 4-5 часов после однократного введения внутрь. Биотрансформируется в печени, 90 % связывается с неактивным глюкуронидом. Хлорамфеникола пальмитат гидролизуется до свободного состояния в пищеварительном тракте до начала всасывания. Хлорамфеникол натрия сукцинат гидролизуется до свободного состояния в плазме крови, печени, легких и почках. У плода и недоношенных детей печень недостаточно развита, чтобы связывать хлорамфеникол, что приводит к накоплению токсичной концентрации активной формы препарата и может привести к развитию «серого синдрома». Выводится препарат главным образом с мочой (преимущественно в виде неактивных метаболитов), частично – кишечником (1-3 %). Период полувыведения у взрослых с нормальной функцией почек и печени составляет 1,5-3,5 часа, при нарушении функции почек – 3-4 часа, при тяжелом нарушении функции печени – 4,6-11 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: брюшной тиф, паратифы, шигеллез, бруцеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, туляремия, гнойный перитонит, бактериальный менингит, риккетсиозы, хламидиозы, инфекции желчевыводящих путей.

Препарат показан в случаях неэффективности других противомикробных средств, учитывая возможность развития выраженных побочных эффектов.

Противопоказания.

- Повышенная индивидуальная чувствительность к хлорамфениколу, другим амфениколам (тиамфениколу, азидамфениколу) и к другим компонентам препарата;
- заболевания крови, в том числе угнетение кроветворения;
- выраженные нарушения функции печени и/или почек;
- дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые заболевания);
- порфирия.

Левомецетин не следует назначать при острых респираторных заболеваниях, ангине, а также с целью профилактики бактериальной инфекции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Алфетанил: длительное применение хлорамфеникола, который является ингибитором ферментов печени, в предоперационный период или во время операции может уменьшить плазменный клиренс алфетанила и увеличить продолжительность его действия.

Препараты, угнетающие кроветворение (цитостатики, карбамазепин, фенилбутазон, пеницилламин, некоторые антипсихотики, в т.ч. клозапин, прокаиамид, ингибиторы обратной транскриптазы, пропилтиоурацил, сульфаниламиды, циметидин, ристомицин), лучевая терапия: возможное усиление их угнетающего действия на костный мозг. Поэтому такую комбинацию следует избегать.

Гипогликемические препараты (например, толбутамид (бутамид), хлорпропамид): возможно усиление их гипогликемического эффекта (в связи с угнетением метаболизма этих препаратов в печени и повышением их концентрации), что требует коррекции доз.

Фенобарбитал, рифампицин, рифабутин: снижение концентрации хлорамфеникола в плазме крови путем ускорения его метаболизма в печени.

Узgodжено з матеріалами
реєстраційного досьє

Фенитоин: возможно как снижение, так и повышение концентрации хлорамфеникола в плазме крови.

Угнетение хлорамфениколом ферментной системы цитохрома P450 может ослабить печеночный метаболизм *фенобарбитала, фенитоина, дикумарина, варфарина и других препаратов, которые метаболизируются этой оксидазной системой*, что приводит к задержке выведения и повышению их концентраций в крови и токсичности этих препаратов.

Парацетамол: возможно усиление токсичности хлорамфеникола, поскольку удлиняется период полувыведения и повышается его концентрация в плазме крови.

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус): возможно повышение их уровней в плазме крови. Следует проводить мониторинг плазменных концентрации этих препаратов; необходима коррекция их доз при применении с хлорамфениколом.

Циклофосфамид: удлинение периода полувыведения циклофосфамида с 7,5 до 11,5 часа.

Циклосерин: усиление нейротоксичности хлорамфеникола.

Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивные средства: возможно снижение надежности контрацепции и увеличение частоты прорывных кровотечений. В связи с этим рекомендуется пользоваться негормональными методами контрацепции в течение лечения хлорамфениколом.

Пенициллин, цефалоспорины, макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкозамиды (клиндамицин, линкомицин), полиеновые антибиотики (нистатин, леворин): взаимное ослабление противомикробного действия, поскольку хлорамфеникол может вытеснять эти препараты из связанного состояния или препятствовать их связыванию с 50S субъединицей бактериальных рибосом, поэтому следует избегать одновременного применения.

Витамин B₁₂, препараты железа, фолиевой кислоты: возможно противодействие стимуляции гемопоэза витамином B₁₂, снижение эффективности этих препаратов.

Этанол: развитие дисульфирамоподобной реакции (гиперемия кожи, тахикардия, тошнота, рвота, рефлексорный кашель, судороги).

Особенности применения.

Учитывая возможность развития тяжелых поражений органов кроветворения в результате токсического воздействия препарата, в процессе лечения следует контролировать состав периферической крови, следить за состоянием печени и почек.

При появлении лейкопении, тромбоцитопении, анемии или других патологических изменений крови Левомецетин следует немедленно отменить. Хотя постоянный контроль состава периферической крови во время лечения хлорамфениколом может выявить ранние изменения со стороны системы крови (лейкопения, ретикулоцитопения или гранулоцитопения) прежде чем они станут необратимыми, это не исключает возможность развития апластической анемии из-за депрессии костного мозга. Апластическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения обычно проявляются после окончания лечения. Поэтому такие симптомы как бледность кожи, боль в горле и повышенная температура, необычные кровотечения, слабость (даже если они возникают через несколько недель или месяцев после отмены препарата), требуют неотложной помощи.

У пациентов, ранее лечившихся цитостатическими препаратами или применявших лучевую терапию, следует сравнить потенциальные риски и ожидаемую пользу от лечения хлорамфениколом, учитывая возможность развития тяжелых побочных эффектов. Следует избегать применения хлорамфеникола с другими препаратами, которые могут вызывать угнетение функции костного мозга. Для повышения безопасности лечения следует, если это возможно, проводить мониторинг плазменной концентрации хлорамфеникола. Терапевтический диапазон составляет 5-15 мкг/мл.

Применение антибактериальных препаратов может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в частности грибов, и развитию суперинфекции, что требует принятия соответствующих мер.

Лечение антибактериальными препаратами приводит к нарушению нормальной флоры толстого кишечника и может вызвать чрезмерный рост *Clostridium difficile*, токсины которой являются

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

основной причиной возникновения псевдомембранозного колита. Псевдомембранозный колит может возникать как непосредственно во время приема препарата, так и в течение 2 месяцев после окончания антибактериальной терапии. О случаях развития псевдомембранозного колита от легкой формы до таковой, что представляет угрозу жизни, сообщалось при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая хлорамфеникол. Возможность данного диагноза следует рассматривать у всех пациентов, у которых во время или после применения антибиотиков возникла диарея. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок. Следует учитывать, что развитие колита наиболее вероятно при тяжелых заболеваниях у пациентов пожилого возраста, а также у ослабленных пациентов.

Клинический опыт не выявил различий в ответе на лечение хлорамфениколом у пациентов различных возрастных категорий. Однако, учитывая возрастные особенности функций почек, печени, сердечно-сосудистой системы, наличие сопутствующих заболеваний, применение других лекарственных средств, определять дозу препарата для пациентов пожилого возраста необходимо осторожно, начиная, как правило, с нижней границы диапазона дозировки.

У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек возможно повышение уровня хлорамфеникола в сыворотке крови и риск развития токсических реакций может быть выше, поэтому дозировка должна быть соответствующим образом откорректирована. Желательно периодически определять концентрацию препарата в крови, проверять функции печени и почек.

Хлорамфеникол следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к аллергическим реакциям, при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Хлорамфеникол может также препятствовать развитию поствакцинального иммунитета, поэтому его не следует применять во время активной иммунизации.

Одновременный прием этанола приводит к развитию дисульфирамоподобной реакции (гиперемия кожи, тахикардия, тошнота, рвота, рефлексорный кашель, судороги).

Недопустимо бесконтрольное назначение хлорамфеникола и применение его при легких формах инфекционных процессов, при острых респираторных заболеваниях или как профилактического средства для предотвращения бактериальных инфекций, особенно в педиатрической практике.

Следует избегать повторных курсов лечения хлорамфениколом. Лечение должно длиться не дольше, чем необходимо для получения положительного результата без риска развития осложнений или рецидива болезни.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения препарата беременным не установлена, поэтому он противопоказан в период беременности.

Хлорамфеникол проникает в грудное молоко, поэтому в период лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пока не будет выяснена индивидуальная реакция пациента на препарат, следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что во время лечения Левомецетином могут наблюдаться нарушения со стороны нервной системы.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать внутрь за 30 минут до еды; в случае тошноты, рвоты – через 1 час после еды. Режим дозирования устанавливать индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, состояния больного.

Взрослым назначать по 250-500 мг 3-4 раза в сутки. Суточная доза составляет 2 г. При особо тяжелых формах инфекций (например, брюшной тиф) в условиях стационара возможно повышение дозы до 4 г в сутки (максимальная суточная доза для взрослых) под строгим контролем состояния крови и функции печени и почек.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Детям с 3 до 8 лет назначать в разовой дозе 125 мг, детям с 8 лет – 250 мг. Кратность приема – 3-4 раза в сутки. При необходимости применения дозы 125 мг следует принимать препарат хлорамфеникола с меньшим содержанием действующего вещества.

Курс лечения обычно составляет 7-10 суток. При необходимости и при условии удовлетворительной переносимости, при отсутствии изменений в составе периферической крови возможно продление курса лечения до 2 недель.

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме не применять детям до 3 лет.

Для лечения детей старше 3 лет Левомецетин следует назначать с особой осторожностью и только при отсутствии альтернативной терапии.

Учитывая дозировку, возможно применение препарата детям с 8 лет.

Передозировка.

Симптомы. Тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения обычно связаны с применением в течение длительного времени больших доз (более 3 г в сутки): бледная кожа, боль в горле и повышенная температура, необычные кровотечения и кровоизлияния, необычная усталость или слабость. Уровни хлорамфеникола в крови, превышающие 25 мкг/мл, считаются токсическими.

Также возможно развитие других характерных для хлорамфеникола побочных реакций (см. раздел «Побочные реакции»).

Особенно опасен «серый синдром», наблюдающийся в основном у новорожденных (родившихся от матерей, которым применяли хлорамфеникол во время родов или у которых терапия хлорамфениколом была начата в первые 48 часов жизни), но при передозировке возможен и у детей старшего возраста или у особо чувствительных людей (вздутие живота, рвота, дыхательный дистресс с тяжелым метаболическим ацидозом, голубовато-серый цвет кожи, снижение температуры тела, снижение нервных реакций, угнетения миокардиальной проводимости, сердечно-сосудистая недостаточность, циркуляторный коллапс, кома и летальный исход).

«Серый синдром» также может наблюдаться вследствие кумуляции препарата при относительной передозировке (накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард) у пациентов с нарушением функции печени и почек. «Серый синдром» проявляется при концентрации хлорамфеникола в плазме крови более 50 мкг/мл.

Лечение. Отмена препарата, промывание желудка, назначение энтеросорбентов (в т.ч. активированного угля), солевого слабительного, высокая очистительная клизма, назначение симптоматической терапии. В тяжелых случаях – гемосорбция.

Побочные реакции.

Наиболее тяжелыми побочными реакциями являются апластическая анемия, депрессия костного мозга и «серый синдром».

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, в т.ч. лихорадка, зуд, кожные высыпания (в т.ч. макулезные и везикулезные), дерматозы, реакции анафилаксии, в т.ч. крапивница, ангионевротические отеки. Были сообщения о развитии реакций Яриша-Герксгеймера (реакции бактериолиза) во время терапии брюшного тифа (больше касается парентеральных форм хлорамфеникола).

Кровь и лимфатическая система: токсическое влияние на систему кроветворения и депрессия костного мозга (ретикулоцитопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, панцитопения, эритроцитопения, уменьшение уровня гемоглобина в крови, анемия), редко в тяжелых случаях возможно развитие гипопластической анемии, апластической анемии, тромбоцитопенической пурпуры, агранулоцитоза, лейкопении, цитоплазматической вакуолизации ранних эритроцитарных форм.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Пищеварительный тракт: диспептические явления (вздутие живота, тошнота, рвота), вероятность развития которых снижается при приеме препарата через 1 час после еды, диарея, сухость во рту, стоматит, глоссит, раздражение слизистых оболочек рта и зева, угнетение микрофлоры кишечника, дисбактериоз, энтероколит.

Гепатобилиарная система: нарушение функции печени.

Нервная система: головная боль, энцефалопатия, психомоторные расстройства, умеренная депрессия, спутанность сознания, делирий. Длительное применение больших доз препарата может привести к нарушению чувства вкуса, к снижению остроты слуха и зрения, развитию зрительных и слуховых галлюцинаций, оптического и периферического невритов (в том числе к параличу глазных яблок). При возникновении этих симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Другие: возможно развитие суперинфекции, в том числе грибковой, дерматиты (в том числе перианальный дерматит), гипертермия, коллапс (у детей). Сообщалось о случаях пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Срок годности. 3 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Дата последнего пересмотра. 06.02.2020



Менеджер
13.11.19

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

13.11.19