

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.07.2010 № 270
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3627/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМІЦЕТИН
(LEVOMYCETINE)

Склад:

діюча речовина: хлорамфенікол;

1 таблетка містить хлорамфеніколу (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрористалічна, кросповідон, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, білого або білого із жовтуватим відтінком кольору, з плоскою поверхнею, рискою і фаскою. Допускається наявність ледве помітних краплень жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Амфеніколи. Хлорамфенікол. Код АТХ J01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоміцетин (хлорамфенікол), антибіотик широкого спектра дії, має бактеріостатичну дію. У високих концентраціях або стосовно високочутливих мікроорганізмів він може проявляти бактерицидний ефект. Будучи жиророзчинним, хлорамфенікол проникає крізь клітинну мембрану бактерій та оборотно зв'язується з субодиницею 50S бактеріальних рибосом, в яких затримується переміщення амінокислот до пептидних ланцюгів, що ростуть (можливо, як результат пригнічення активності пептидилтрансферази), внаслідок чого порушується формування пептидних зв'язків та наступний синтез білка.

Активний відносно *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Salmonella spp.*, (у тому числі *Salmonella typhi*), діє на *Streptococcus spp.* (у тому числі на *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, ряд штамів *Proteus spp.*, на деякі штами *Pseudomonas aeruginosa*; активний відносно *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.* (у тому числі *Chlamydia trachomatis*).

Не діє на *Mycobacterium tuberculosis*, на патогенні найпростіші та на гриби.

Активний відносно штамів бактерій, стійких до пеніциліну, тетрациклінів, сульфаніламідів. Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно.

У зв'язку з високою токсичністю хлорамфенікол застосовують для лікування тяжких інфекцій, при яких менш токсичні антибактеріальні засоби неефективні або протипоказані.

Фармакокінетика.

Швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту. Біодоступність при прийомі

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

внутрішньо становить 80 %. Час досягнення максимальної концентрації – 1-3 години. Терапевтична концентрація утримується 4-5 годин після прийому препарату. З білками зв'язується 45-50 %. Добре проникає у рідини та тканини організму, проникає крізь плаценту та у грудне молоко. Найбільші концентрації хлорамфеніколу спостерігаються у печінці та нирках. У жовчі спостерігається до 30 % від введеної дози. Добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр: максимальна концентрація у лікворі спостерігається через 4-5 годин після одноразового введення внутрішньо. Біотрансформується у печінці, 90 % зв'язується з неактивним глюкуронідом. Хлорамфеніколу пальмітат гідролізується до вільного стану у травному тракті до початку всмоктування. Хлорамфенікол натрію сукцинат гідролізується до вільного стану у плазмі крові, печінці, легенях та нирках. У плода та недоношених дітей печінка недостатньо розвинена, щоб зв'язувати хлорамфенікол, що призводить до накопичення токсичної концентрації активної форми препарату, і може призвести до розвитку «сірого синдрому». Виводиться препарат головним чином із сечею (переважно у вигляді неактивних метаболітів), частково – кишечником (1-3 %).

Період напіввиведення у дорослих з нормальною функцією нирок та печінки становить 1,5-3,5 години, при порушеній функції нирок – 3-4 години, при тяжкому порушенні функції печінки – 4,6-11 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: черевний тиф, паратифи, шигельоз, бруцельоз, сальмонельоз, ієрсиніоз, туляремія, гнійний перитоніт, бактеріальний менінгіт, рикетсіози, хламідіози, інфекції жовчовивідних шляхів. Препарат показаний у випадках неефективності інших протимікробних засобів з огляду на можливість розвитку виражених побічних ефектів.

Протипоказання.

- Підвищена індивідуальна чутливість до хлорамфеніколу, інших амфеніколів (тіамфеніколу, азидамфеніколу) та до інших компонентів препарату;
- захворювання крові, в тому числі пригнічення кровотворення;
- виражені порушення функції печінки та/або нирок;
- дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- захворювання шкіри (псоріаз, екзема, грибкові захворювання);
- порфірія.

Левоміцетин не слід призначати при гострих респіраторних захворюваннях, ангіні, а також з метою профілактики бактеріальної інфекції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алфетаніл: тривале застосування хлорамфеніколу, який є інгібітором ферментів печінки, у передопераційний період або під час операції може зменшити плазмовий кліренс алфетанілу та подовжити тривалість його дії.

Препарати, що пригнічують кровотворення (цитостатики, карбамазепін, фенілбутазон, пеніциламін, деякі антипсихотики, в т.ч. клозепін, прокаїнамід, інгібітори зворотної транскриптази, пропілтіоурацил, сульфаніламід, циметидин, ристоміцин), променева терапія: можливе посилення їх пригнічуючої дії на кістковий мозок. Тому такої комбінації слід уникати.

Гіпоглікемічні препарати (наприклад, толбутамід (бутамід), хлорпропамід): можливе посилення їх гіпоглікемічного ефекту (у зв'язку з пригніченням метаболізму цих препаратів у печінці та підвищенням їх концентрації), що потребує корекції доз.

Фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин: зниження концентрації хлорамфеніколу в плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму в печінці.

Фенітоїн: можливе як зниження, так і підвищення концентрації хлорамфеніколу в плазмі крові.

Пригнічення хлорамфеніколом ферментної системи цитохрому P450 може послабити печінковий

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



метаболізм фенобарбіталу, фенітоїну, дикумарину, варфарину та інших препаратів, що метаболізуються цією оксидазною системою, що призводить до затримки виведення та підвищення їх концентрації у крові та токсичності цих препаратів.

Парацетамол: можливе посилення токсичності хлорамфеніколу, оскільки подовжується період напіввиведення та підвищується його концентрація у плазмі крові.

Інгібітори кальциневрину (циклоспорин, такролімус): можливе підвищення їх рівнів у плазмі крові. Слід проводити моніторинг плазмових концентрацій цих препаратів; необхідна корекція їх доз при застосуванні з хлорамфеніколом.

Циклофосфамід: подовження періоду напіввиведення циклофосфаміду з 7,5 до 11,5 години.

Циклосерин: підсилення нейротоксичності хлорамфеніколу.

Естрогенвмісні пероральні контрацептивні засоби: можливе зниження надійності контрацепції та збільшення частоти проривних кровотеч. У зв'язку з цим рекомендується користуватися негормональними методами контрацепції впродовж лікування хлорамфеніколом.

Пеніцилін, цефалоспорины, макроліди (еритроміцин, олеандоміцин), лінкозаміди (кліндаміцин, лінкоміцин), полієнові антибіотики (ністатин, леворин): взаємне послаблення протимікробної дії, оскільки хлорамфенікол може витіснити ці препарати зі зв'язаного стану або перешкоджати їх зв'язуванню з 50S субодиноцею бактеріальних рибосом, тому слід уникати одночасного застосування.

Вітамін В₁₂, препарати заліза, фолієвої кислоти: можлива протидія стимуляції гемопоезу вітаміном В₁₂, зниження ефективності цих препаратів.

Етанол: розвиток дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкіри, тахікардія, нудота, блювання, рефлексорний кашель, судоми).

Особливості застосування.

З огляду на можливість розвитку тяжких уражень органів кровотворення в результаті токсичної дії препарату, в процесі лікування слід контролювати склад периферичної крові, слідкувати за станом печінки та нирок.

При появі лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії або інших патологічних змін крові Левоміцетин слід негайно відмінити. Хоча постійний контроль складу периферичної крові під час лікування хлорамфеніколом може виявити ранні зміни з боку системи крові (лейкопенія, ретикулоцитопенія або гранулоцитопенія) перш ніж вони стануть незворотними, це не виключає можливість розвитку апластичної анемії через депресію кісткового мозку. Апластична анемія, тромбоцитопенія і гранулоцитопенія зазвичай проявляються після закінчення лікування. Тому такі симптоми як блідість шкіри, біль у горлі та підвищена температура, незвичні кровотечі, слабкість (навіть якщо вони виникають через кілька тижнів або місяців після відміни препарату), потребують невідкладної допомоги.

У пацієнтів, які раніше лікувалися цитостатичними препаратами або застосовували променеву терапію, слід порівняти потенційні ризики та очікувану користь від лікування хлорамфеніколом з огляду на можливість розвитку тяжких побічних ефектів. Слід уникати застосування хлорамфеніколу з іншими препаратами, які можуть спричинити пригнічення функції кісткового мозку. Для підвищення безпеки лікування слід, якщо це можливо, проводити моніторинг плазмової концентрації хлорамфеніколу. Терапевтичний діапазон становить 5-15 мкг/мл.

Застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, зокрема грибків, та розвитку суперінфекції, що потребує вжиття відповідних заходів.

Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника та може спричинити надмірний ріст *Clostridium difficile*, токсини якої є основною причиною виникнення псевдомембранозного коліту. Псевдомембранозний коліт може виникати як безпосередньо під час прийому препарату, так і впродовж 2 місяців після закінчення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу життю, повідомлялося при застосуванні майже всіх

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

антибактеріальних препаратів, включаючи хлорамфенікол. Можливість даного діагнозу слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея. За відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок. Слід враховувати, що розвиток коліту найбільш імовірний при тяжких захворюваннях у пацієнтів літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів.

Клінічний досвід не виявив відмінностей у відповіді на лікування хлорамфеніколом у пацієнтів різних вікових категорій. Проте з огляду на вікові особливості функцій нирок, печінки, серцево-судинної системи, на наявність супутніх захворювань, застосування інших лікарських засобів, визначати дозу препарату для пацієнтів літнього віку необхідно обережно, починаючи, як правило, з нижньої межі діапазону дозування.

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки та/або нирок можливе підвищення рівня хлорамфеніколу у сироватці крові і ризик розвитку токсичних реакцій може бути вищим, тому дозування має бути відповідним чином скориговане. Бажано періодично визначати концентрацію препарату в крові, перевіряти функції печінки та нирок.

Хлорамфенікол слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до алергічних реакцій, при серцево-судинних захворюваннях.

Хлорамфенікол може також перешкоджати розвитку поствакцинального імунітету, тому його не слід застосовувати під час активної імунізації.

Одочасний прийом етанолу призводить до розвитку дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкіри, тахікардія, нудота, блювання, рефлексорний кашель, судоми).

Неприпустиме безконтрольне призначення хлорамфеніколу і застосування його при легких формах інфекційних процесів, при гострих респіраторних захворюваннях або як профілактичний засіб для запобігання бактеріальним інфекціям, особливо в педіатричній практиці.

Слід уникати повторних курсів лікування хлорамфеніколом. Лікування має тривати не довше, ніж необхідно для отримання позитивних результатів без ризику розвитку ускладнень або рецидиву хвороби.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування препарату вагітним не встановлена, тому він протипоказаний у період вагітності.

Хлорамфенікол проникає в грудне молоко, тому в період лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утримуватись від керування автотранспортом або іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування Левоміцетином можуть спостерігатися порушення з боку нервової системи.


Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати внутрішньо за 30 хвилин до їди; у разі нудоти, блювання – через 1 годину після їди. Режим дозування встановлювати індивідуально залежно від тяжкості захворювання, стану хворого.

Дорослим призначати по 250-500 мг 3-4 рази на добу. Добова доза становить 2 г. При особливо тяжких формах інфекцій (наприклад, черевний тиф) в умовах стаціонару можливе підвищення дози до 4 г на добу (максимальна добова доза для дорослих) під суворим контролем стану крові та функції печінки і нирок.

Дітям віком від 3 до 8 років призначати у разовій дозі 125 мг, *дітям віком від 8 років* – 250 мг. Кратність прийому – 3-4 рази на добу. За необхідності застосування дози 125 мг слід приймати препарат хлорамфеніколу з меншим вмістом діючої речовини.

Курс лікування зазвичай становить 7-10 діб. За необхідності та за умови задовільного перенесення, при відсутності змін у складі периферичної крові можливе подовження курсу

 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



лікування до 2 тижнів.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не застосовувати дітям віком до 3 років.

Для лікування дітей віком від 3 років Левоміцетин слід призначати з особливою обережністю і лише за відсутності альтернативної терапії.

Враховуючи дозування, можливе застосування препарату дітям віком від 8 років.

Передозування.

Симптоми. Тяжкі ускладнення з боку системи кровотворення зазвичай пов'язані із застосуванням впродовж тривалого часу великих доз (понад 3 г на добу): бліда шкіра, біль у горлі та підвищена температура, незвичні кровотечі та крововиливи, незвична втома або слабкість. Рівні хлорамфеніколу в крові, що перевищують 25 мкг/мл, вважаються токсичними.

Також можливий розвиток інших характерних для хлорамфеніколу побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливо небезпечний «сірий синдром», що спостерігається переважно у новонароджених (які народилися від матерів, яким застосовували хлорамфенікол під час пологів або у яких терапія хлорамфеніколом була розпочата в перші 48 годин життя), але при передозуванні можливий і у дітей старшого віку або в особливо чутливих людей (здуття живота, блювання, дихальний дистрес із тяжким метаболічним ацидозом, блакитно-сірий колір шкіри, зниження температури тіла, зниження нервових реакцій, пригнічення міокардіальної провідності, серцево-судинна недостатність, циркуляторний колапс, кома та летальний наслідок).

«Сірий синдром» також може спостерігатися внаслідок кумуляції препарату при відносному передозуванні (накопичення хлорамфеніколу, зумовлене незрілістю ферментів печінки, та його пряма токсична дія на міокард) у пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок. «Сірий синдром» проявляється при концентрації хлорамфеніколу в плазмі крові понад 50 мкг/мл.

Лікування. Відміна препарату, промивання шлунка, призначення ентеросорбентів (в т.ч. активованого вугілля), сольового проносного, висока очисна клізма, призначення симптоматичної терапії. У тяжких випадках – гемосорбція.

Побічні реакції.

Найважчими побічними реакціями є апластична анемія, депресія кісткового мозку та «сірий синдром».

Імунна система: реакції гіперчутливості, у т.ч. гарячка, свербіж, шкірні висипи (в т.ч. макульозні та везикульозні), дерматози, реакції анафілаксії, в т.ч. кропив'янка, ангіоневротичні набряки. Були повідомлення про розвиток реакцій Яриша-Герксгеймера (реакції бактеріолізу) під час терапії черевного тифу (більше стосується парентеральних форм хлорамфеніколу).

Кров та лімфатична система: токсичний вплив на систему кровотворення та депресія кісткового мозку (ретикулоцитопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, панцитопенія, еритроцитопенія, зниження рівня гемоглобіну в крові, анемія), рідко у тяжких випадках можливий розвиток гіпопластичної анемії, апластичної анемії, тромбоцитопенічної пурпури, агранулоцитозу, лейкопенії, цитоплазматичної вакуолізації ранніх еритроцитарних форм.

Травний тракт: диспептичні явища (здуття живота, нудота, блювання), імовірність розвитку яких знижується при прийомі препарату через 1 годину після їжі, діарея, сухість у роті, стоматит, глосит, подразнення слизових оболонок рота та зівя, пригнічення мікрофлори кишечника, дисбактеріоз, ентероколіт.

Гепатобіліарна система: порушення функції печінки.

Нервова система: головний біль, енцефалопатія, психомоторні розлади, помірна депресія, сплутаність свідомості, делірій. Тривале застосування великих доз препарату може призвести до порушення відчуття смаку, до зниження гостроти слуху та зору, розвитку зорових і слухових галюцинацій, оптичного та периферичного невритів (у тому числі до паралічу очних яблук). При виникненні цих симптомів необхідно негайно припинити прийом препарату.

узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Інші: можливий розвиток суперінфекції, у тому числі грибової, дерматити (у тому числі періанальний дерматит), гіпертермія, колапс (у дітей). Повідомлялося про випадки пароксизмальної нічної гемоглобінурії.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. 06.02.2020



Тетяна Угрюмова

13.11.19

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

