ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМІЦЕТИН

(LAEVOMYCETIN)

Склад:

діюча речовина: chloramphenicol;

1 таблетка містить хлорамфеніколу (левоміцетину) у перерахуванні на 100 % речовину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, гідроксипропілцелюлоза, стеаринова кислота.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, білого,

майже білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, з рискою та фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Амфеніколи. Код АТХ J01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоміцетин – бактеріостатичний антибіотик широкого спектра дії. Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині на стадії переносу амінокислот Т-РНК на рибосоми. Ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій: *Escherichia coli*, *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 *Ricketsia spp.*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.* (у тому числі *Chlamydia trachomatis*), збудників гнійних інфекцій, черевного тифу, дизентерії, менінгококової інфекції, бруцел, рикетсій, хламідій, спірохет. Не діє на *Mycobacterium tuberculosis*, на патогенні найпростіші та на гриби. Активний відносно штамів бактерій, стійких до пеніциліну, тетрациклінів, сульфаніламідів. Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно. Препарат малоактивний відносно кислотостійких бактерій, синьогнійної палички, клостридій та найпростіших.

Механізм дії зумовлений пригніченням синтезу білка у клітинах мікроорганізмів. У терапевтичних концентраціях проявляє бактеріостатичну дію. Стійкість мікроорганізмів до препарату розвивається повільно і, як правило, при цьому не виникає перехресна стійкість до інших хіміотерапевтичних засобів. У зв'язку з високою токсичністю Левоміцетин застосовують для лікування тяжких інфекцій, при яких менш токсичні антибактеріальні засоби неефективні або протипоказані.

Фармакокінетика.

Добре і швидко всмоктується після застосування внутрішньо: максимальна концентрація у крові досягається через 2-3 години, терапевтична концентрація у крові зберігається впродовж 4-5 годин після застосування. Проникає в органи, тканини та рідини організму, проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, добре проникає у спинномозкову рідину (до 50 % від вмісту в крові). Препарат проходить крізь плаценту, виявляється у материнському молоці. Терапевтичні концентрації препарату при застосуванні його внутрішньо виявляються у скловидному тілі, рогівці, райдужній оболонці, водянистій волозі ока (у кришталик препарат не проникає). Виводиться в основному із сечею (головним чином, у вигляді неактивних метаболітів), частково – з жовчю і калом. У кишечнику під впливом кишкових бактерій гідролізується з утворенням неактивних метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: черевний тиф, паратифи, ієрсиніоз, бруцельоз, шигельоз, сальмонельоз, туляремія, рикетсіози, хламідіози, гнійний перитоніт, бактеріальний менінгіт, інфекції жовчовивідних шляхів.

Препарат показаний у випадках неефективності інших протимікробних засобів з огляду на можливість розвитку виражених побічних ефектів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до хлорамфеніколу, інших амфеніколів та/або до інших компонентів препарату; пригнічення кровотворення, захворювання крові; захворювання шкіри (псоріаз, екзема, грибкові ураження); виражені порушення функцій печінки і/або нирок; дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; 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.

Тривале застосування Левоміцетину, який є інгібітором ферментів печінки в передопераційному періоді або під час операції, може зменшити кліренс і збільшити тривалість дії алфетаніла.

Хлорамфенікол інгібує ферментну систему цитохрому Р450, тому при одночасному застосуванні з *протиепілептичними препаратами (фенобарбіталом, фенітоїном), непрямими антикоагулянтами (дикумарином, варфарином)* відзначається ослаблення метаболізму цих препаратів, уповільнення виведення, підвищення їх концентрації у плазмі крові і підвищення їх токсичності.

При одночасному застосуванні Левоміцетину з *толбутамідом (бутамідом)* та *хлорпропамідом* їх гіпоглікемічний ефект може посилюватись (у зв'язку з пригніченням метаболізму в печінці і підвищенням їх концентрації), що вимагає корекції доз.

Фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин знижують концентрацію хлорамфеніколу у плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму в печінці.

При одночасному застосуванні з *парацетамолом* може спостерігатися подовження періоду напіввиведення хлорамфеніколу.

Фенітоїн. При одночасному застосуванні може спостерігатися як зниження, так і підвищення концентрації хлорамфеніколу у плазмі крові.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні з хлорамфеніколом може спостерігатися підвищення рівня циклоспорину у плазмі крові, необхідно проводити моніторинг концентрації циклоспорину.

Циклофосфамід. Одночасне застосування подовжує період напіввиведення циклофосфаміду з 7,5 до 11,5 години.

Такролімус. При одночасному застосуванні з хлорамфеніколом може спостерігатися підвищення рівня такролімусу у плазмі крові. При одночасному застосуванні дозу такролімусу необхідно коригувати.

Левоміцетин знижує антибактеріальний ефект пеніцилінів і цефалоспоринів.

Макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, кліндаміцин), лінкозаміди (лінкоміцин), полієнові антибіотики (ністатин, леворин). При одночасному застосуванні хлорамфеніколу з цими препаратами відзначається взаємне ослаблення протимікробної дії за рахунок того, що хлорамфенікол може витісняти ці препарати зі зв'язаного стану або перешкоджати їх зв'язуванню з 50S субодиницею бактеріальних рибосом. Тому слід уникати їх одночасного застосування.

Циклосерин. Одночасне застосування посилює нейротоксичність хлорамфеніколу.

Лікарські засоби, що пригнічують кровотворення (сульфаніламіди, цитостатики, циметидин, ристомицин), або променева терапія при одночасному застосуванні з хлорамфеніколом можуть посилити їх гальмівну дію на кістковий мозок і тяжкість його проявів.
При одночасному застосуванні з вітаміном В12, препаратами заліза, фолієвою кислотою Левоміцетин може протидіяти стимуляції гемопоезу вітаміном В12, знижуючи ефективність цих препаратів.

Тривале одночасне застосування Левоміцетину та *естрогенвмісних пероральних контрацептивів* може призвести до зниження надійності контрацепції та збільшення частоти проривних кровотеч.

Етанол. При одночасному застосуванні етанолу можливий розвиток дисульфірамоподібної

реакції (гіперемія шкірних покривів, тахікардія, нудота, блювота, рефлекторний кашель, судоми).

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати тільки під наглядом лікаря.

Враховуючи можливість розвитку важких уражень органів кровотворення в результаті токсичної дії препарату, в процесі лікування слід контролювати склад периферичної крові, а також стежити за станом печінки та нирок.

При появі лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії або інших патологічних змін крові Левоміцетин слід негайно скасувати. Хоча постійний контроль складу периферійної 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 апластичної анемії через розвиток депресії кісткового мозку. Апластична анемія, тромбоцитопенія і гранулоцитопенія зазвичай проявляються після закінчення лікування. Тому такі симптоми як блідість шкіри, біль у горлі і підвищена температура тіла, кровотечі, слабкість (якщо вони з’являються через кілька тижнів або місяців після відміни препарату), потребують невідкладної допомоги.

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки або нирок можливе підвищення рівня Левоміцетину в сироватці крові і ризик розвитку токсичних реакцій на цей препарат може бути вище, тому дозування повинно бути відповідним чином скориговано. Бажано періодично визначати концентрацію препарату в крові, перевіряючи функцію печінки і нирок. Клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях на лікування Левоміцетином між пацієнтами різних вікових категорій. Проте враховуючи вікові особливості функції нирок, печінки, серцево-судинної системи, наявність супутніх захворювань, застосування інших ліків, визначати дозу препарату для пацієнтів літнього віку необхідно обережно, починаючи, як правило, з нижньої межі діапазону дозування.

Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника і може спричинити надмірний ріст *Clostridium difficile,* токсини яких є основною причиною виникнення псевдомембранозного коліту. Псевдомембранозний коліт може виникнути як безпосередньо під час застосування препарату, так і впродовж 2 місяців після закінчення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу для життя, повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи хлорамфенікол. Тому важливо уточнити діагноз у пацієнтів з діареєю після застосування антибактеріальних препаратів.

При відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок. Необхідно враховувати, що розвиток коліту найбільш ймовірний при важких захворюваннях у людей літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів.

Застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, зокрема грибків. Якщо в процесі лікування розвиваються інфекції, спричинені нечутливими мікроорганізмами, необхідно вжити відповідних заходів.

При застосуванні препарату необхідно проводити контроль картини крові. Дані щодо будь-

якого шкідливого впливу на елементи крові є вказівкою для негайного припинення терапії препаратом.

У хворих, які раніше лікувалися цитостатичними препаратами або які застосовували променеву терапію, слід оцінити потенційні ризики і очікувану користь від лікування Левоміцетином, враховуючи можливість розвитку тяжких побічних ефектів.

Хлорамфенікол не можна застосовувати для лікування легких форм інфекцій або з метою профілактики, а також при будь-яких інфекціях, для лікування яких доступні менш токсичні антибіотики. Також слід уникати повторних курсів і пролонгації лікування.
З обережністю застосовувати при серцево-судинних захворюваннях і схильності до алергічних реакцій.

Одночасне застосування етанолу призводить до розвитку дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкіри, тахікардія, нудота, блювота, рефлекторний кашель, судоми).

Хлорамфенікол може впливати на розвиток імунної відповіді, його не можна призначати при проведенні активної імунізації.

Лікування повинно тривати не довше, ніж необхідно для отримання позитивних результатів без ризику розвитку ускладнень або рецидиву хвороби.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату Левоміцетин протипоказано в період вагітності або годування груддю.

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

Слід з обережністю застосовувати препарат особам, які керують автотранспортом чи працюють з іншими механізмами, у зв’язку з ризиком розвитку можливих небажаних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Левоміцетин слід призначати внутрішньо за 30 хвилин до їди (у разі нудоти та блювання – через годину після їди).

Дорослим призначати по 250-500 мг 3-4 рази на добу; добова доза – 2 г. В особливо тяжких випадках (черевний тиф тощо) Левоміцетин призначати у дозі до 4 г на добу (максимальна добова доза для дорослих) під суворим контролем стану крові та функцій печінки і нирок; добову дозу розподіляють на 3-4 прийоми.

Разова доза препарату для дітей від 3 до 8 років – по 125 мг, для дітей віком від 8 років – по 250 мг; кратність прийому – 3-4 рази на добу.

Курс лікування Левоміцетином становить 7-10 днів. За показаннями, за умов доброї

переносимості та відсутності змін у складі периферичної крові можливе продовження курсу лікування до 2 тижнів.

Діти. Дана лікарська форма Левоміцетину не застосовується у дитячому віці до 3 років. Для лікування дітей віком від 3 років Левоміцетин необхідно призначати з особливою обережністю і лише при відсутності альтернативної терапії.

Передозування.

Важкі ускладнення з боку системи кровотворення, як правило, пов'язані із застосуванням тривалий час великих доз (більше 3 г на добу) – бліда шкіра, біль у горлі та підвищена температура тіла, кровотечі та крововиливи, втома або слабкість.

Симптомом передозування є «сірий синдром» (кардіоваскулярний синдром у дітей раннього віку), при відносному передозуванні (причиною розвитку є накопичення Левоміцетину, яке зумовлене незрілістю ферментів печінки, і його прямою токсичною дією на міокард) – блакитно-сірий колір шкіри, знижена температура тіла, здуття живота, блювання, неритмічне дихання, зниження нервових реакцій, серцево-судинна недостатність, циркуляторний колапс, ацидоз, пригнічення міокардіальної провідності, кома і летальний наслідок. «Сірий синдром» також може спостерігатися у пацієнтів із порушенням функцій печінки і нирок та є наслідком кумуляції препарату. «Сірий синдром» проявляється при концентрації хлорамфеніколу в плазмі крові більш 50 мкг/мл.

Лікування. Промивання шлунка, застосування сольового проносного, активованого вугілля, висока очисна клізма. У важких випадках – симптоматична терапія, гемосорбція.

Побічні реакції.

Найважчими побічними реакціями є: апластична анемія, пригнічення діяльності кісткового мозку та «сірий синдром».

Можливі побічні реакції з боку наступних органів і систем.

Неврологічні порушення: психомоторні розлади, депресія, делірій, сплутаність свідомості, периферичний неврит, неврит зорового нерва (в тому числі параліч очних яблук), зорові і слухові галюцинації, зниження гостроти зору і слуху, порушення смаку, головний біль, енцефалопатія.
З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, здуття живота, нудота, блювання (ймовірність розвитку яких знижується при прийомі через 1 годину після їжі), діарея, подразнення слизової оболонки порожнини рота і зіва, дерматит (в т. ч. перианальний дерматит), придушення мікрофлори кишечнику, дисбактеріоз, ентероколіт, стоматит, глосит.
З боку гепатобіліарної системи: порушення функцій печінки.

З боку органів кровотворення: пригнічення кісткового мозку, ретикулоцитопенія, зменшення рівня гемоглобіну в крові, анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еритроцитопенія, панцитопенія; рідко – апластична анемія, гіпопластична анемія, агранулоцитоз, цитоплазматична вакуолізація ранніх еритроцитарних форм.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи дерматози, свербіж, висипання на шкірі, лихоманку, ангіоневротичний набряк, кропив’янку, анафілаксію.

Інші: можливий розвиток суперінфекції, в тому числі грибкової, гіпертермія, реакція бактеріолізу (реакція Яриша-Герксгеймера), колапс (у дітей).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.