

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМІЦЕТИН (LAEVOMYCETINUM)

Склад:

діюча речовина: левоміцетин (хлорамфенікол);

1 таблетка містить левоміцетину (хлорамфеніколу) 500 мг (0,5 г);

допоміжні речовини: крохмаль картопляний; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору, з плоскою поверхнею, скошеними краями та рискою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Амфеніколи. Хлорамфенікол.

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 перенесення 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 *Rickettsia* 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 бактериостатичну 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 можна застосовувати для лікування тяжких інфекцій, при яких менш токсичні антибактеріальні засоби неефективні або протипоказані.

Фармакокінетика.

Швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2-3 години. Терапевтична концентрація в крові зберігається протягом 4-5 годин. Біодоступність після прийому внутрішньо становить 80 %. Добре проникає в органи, тканини та рідини організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), плаценту, у грудне молоко. З білками плазми крові зв'язується 50-60 % левоміцетину. Найбільші концентрації Левоміцетину спостерігаються у печінці та нирках. У жовчі спостерігаються до 30 % від введеної дози. 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 Левоміцетин, що призводить до накопичення токсичної концентрації активної форми препарату і може призвести до розвитку «сірого синдрому». У кишечнику під дією кишкових бактерій відбувається гідроліз левоміцетину з утворенням неактивних метаболітів.

Виводиться головним чином із сечею (в основному у вигляді неактивних метаболітів), частково - з жовчю (до 30 % від прийнятої дози) та калом.

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, 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 індивідуальна чутливість (алергія) до левоміцетину (хлорамфеніколу), тіамфеніколу, азидамфеніколу та до інших компонентів препарату;
- захворювання крові, у 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. клозапін, прокаїнамід, інгібітори зворотної транскриптази, пропілтіоурацил, сульфаніламід, циметидин, ристоміцин), променева терапія: можливе посилення їх пригнічувальної 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 у плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму в печінці.

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

Пригнічення хлорамфеніколом ферментної системи цитохрому P450 може послабити печінковий метаболізм *фенобарбіталу, фенітоїну, дикумарину, варфарину та інших препаратів, що метаболізуються цією оксидазною системою, що призводить до затримки виведення та підвищення їх концентрації у крові і 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, цефалоспорини, 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 субодиницею бактеріальних рибосом, тому слід уникати одночасного застосування.

Вітамін B₁₂, препарати заліза, фолієвої кислоти: можлива протидія стимуляції гемопоезу вітаміном B₁₂, 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, у 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 завершення 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 завершення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу життю, повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів,

включаючи хлорамфенікол. Можливість даного діагнозу слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея.

У разі 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 в 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.

Одночасний прийом етанолу призводить до розвитку дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкіри, тахікардія, нудота, блювання, рефлекторний 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 у 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 препарат протипоказаний у період вагітності.

Хлорамфенікол проникає у 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 роботі з іншими механізмами, враховуючи, що під

час лікування Левоміцетином можуть спостерігатися порушення з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Левоміцетин приймати внутрішньо за 30 хвилин до їди; у разі нудоти, блювання – через 1 годину після їди.

Режим дозування встановлює лікар 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 (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 та 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. У разі необхідності застосування дози 125 мг слід приймати таблетки з меншим вмістом діючої речовини.

Курс лікування зазвичай становить 7-10 днів. При необхідності та за умови задовільного перенесення при відсутності змін у складі периферичної крові можливе продовження курсу лікування до 2-х тижнів.

Діти.

Левоміцетин у даній лікарській формі не слід застосовувати дітям до 3 років.

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

Враховуючи вміст діючої речовини в таблетці, можливе застосування препарату дітям віком від 8 років.

Передозування.

Симптоми. Тяжкі ускладнення з боку системи кровотворення зазвичай пов'язані із застосуванням тривалий час 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 у плазмі крові понад 50 мкг/мл.

Лікування. Відміна препарату, промивання шлунка, призначення ентеросорбентів (у 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».

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у т.ч. гарячка, свербіж, шкірні висипання (у т.ч. макульозні та везикульозні), дерматози, реакції анафілаксії, у 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).

З боку крові та лімфатичної системи: 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.

З боку травного тракту: 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.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки.

З боку нервової системи: 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.

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

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у стрипі; по 1 стрипу у паперовому конверті;

по 10 таблеток у стрипі; по 2, або по 10 стрипів у пачці з картону;

по 10 таблеток у блістері; по 1, або по 2, або по 10 блістерів у пачці з картону;

по 10 таблеток у стрипах або у блістерах.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ПАТ «Монфарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 19161, Черкаська обл., Уманський р-н, с. Аврамівка, вул. Заводська, 8.