

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 мікрокристалічна, 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 субодиноцею 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 dysenteriae* 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 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, грибові 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 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 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 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, 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 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.

Одночасний 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 днів. За необхідності та за умови задовільного перенесення, при відсутності змін у складі периферичної крові можливе подовження курсу

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-Геркстеймера (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.

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.

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.

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 гидролизует до свободного состояния в пищеварительном тракте до начала всасывания. Хлорамфеникол натрия сукцинат гидролизует 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, прокаинамид, ингибиторы обратной транскриптазы, пропилтиоурацил, сульфаниламиды, циметидин, ристомидин), 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.

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, рефлекторный 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 грибков, 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 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 развиться 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.

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.

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.