

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМІЦЕТИН-ДАРНИЦЯ

(LEVOMICETIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: chloramphenicol;

1 таблетка містить хлорамфеніколу (левоміцетину) 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, гідроксипропілцелюлоза, кислота стеаринова.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з рискою та фаскою. Допускається наявність краплень сіруватого або жовтуватого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоміцетин (хлорамфенікол) – бактеріостатичний антибіотик широкого спектра дії. Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині на стадії переносу амінокислот тРНК 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. Лікарський засіб малоактивний відносно кислотостійких бактерій, синьогнійної палички, клостридій та найпростіших.

Механізм дії зумовлений пригніченням синтезу білка у клітинах мікроорганізмів. У терапевтичних концентраціях чинить бактеріостатичну дію. Стійкість мікроорганізмів до лікарського засобу 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.

Швидко і майже повністю всмоктується з травної системи. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–3 години. Терапевтична концентрація у крові зберігається впродовж 4–5 годин. Біодоступність після застосування всередину становить 80 %. Добре проникає в органи, тканини та рідини організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, плаценту, у грудне молоко. З білками плазми крові зв'язується 50–60 % левоміцетину. Найбільші концентрації левоміцетину спостерігаються у печінці та нирках. У жовчі спостерігається до 30 % від введеної дози левоміцетину. Добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр: максимальна концентрація у лікворі спостерігається через 4–5 годин після одноразового застосування внутрішньо. Біотрансформується у печінці, 90 % зв'язується з неактивним глюкуронідом. Хлорамфеніколу пальмітат гідролізується до вільного стану у травній системі 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 лікарського засобу 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 застосованої дози) та калом.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Протипоказання.

· Підвищена індивідуальна чутливість (алергія) до хлорамфеніколу, інших амфеніколів та/або інших компонентів лікарського засобу;

- захворювання крові, у тому числі пригнічення кровотворення;
- виражені порушення функцій 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.

Тривале застосування левоміцетину, який є інгібітором ферментів печінки, у передопераційний період або в ході операції може зменшити плазмовий кліренс та продовжити тривалість дії алфентанілу.

Хлорамфенікол пригнічує ферментну систему цитохрому P450, тому при одночасному його застосуванні з *протиепілептичними препаратами (фенобарбіталом, фенітоїном), непрямыми антикоагулянтами (дикумарином, варфарином) та іншими лікарськими засобами, що метаболізуються цією оксидазною системою*, відзначається ослаблення метаболізму цих лікарських засобів, уповільнення виведення, підвищення їхньої концентрації у плазмі крові та підвищення їх токсичності.

Пероральні гіпоглікемічні препарати (хлорпропамід, толбутамід) – при застосуванні з хлорамфеніколом відзначається посилення дії пероральних гіпоглікемічних препаратів (за рахунок пригнічення метаболізму в печінці та підвищення їхньої концентрації у плазмі крові), що потребує корекції доз.

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

Парацетамол – при одночасному застосуванні може спостерігатися подовження періоду напіввиведення хлорамфеніколу.

Фенітоїн – при одночасному застосуванні може спостерігатися як зниження, так і підвищення концентрації хлорамфеніколу в плазмі крові.

Циклоспорин – при одночасному застосуванні з хлорамфеніколом може спостерігатися підвищення рівня циклоспорину в плазмі крові. При одночасному застосуванні даних лікарських засобів необхідно проводити моніторинг концентрації циклоспорину.

Циклофосфамід – одночасне застосування подовжує період напіввиведення циклофосфаміду з 7,5 до 11,5 годин.

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

Левоміцетин знижує антибактеріальний ефект *пеніцилінів і цефалоспоринів*.

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

Циклосерин – одночасне застосування підсилює нейротоксичність хлорамфеніколу.

Лікарські засоби, що пригнічують кровотворення (сульфаніламід, карбамазепін, фенілбутазон, пеніциламін, деякі антипсихотики, в т. ч. клоzapін, прокаїнамід, інгібітори зворотної транскриптази, пропілтіоурацил, цитостатики, циметидин, ристоміцин), променева терапія – одночасне застосування підвищує ризик пригнічення діяльності кісткового мозку і тяжкість його проявів. Тому слід уникати їх сумісного застосування.

Естрогеновмісні пероральні контрацептиви – тривале одночасне застосування може призвести до зниження надійності контрацепції та збільшення частоти проривних кровотеч. У зв'язку з цим рекомендується користуватися негормональними методами контрацепції впродовж лікування хлорамфеніколом.

Препарати заліза, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну – хлорамфенікол може знижувати ефективність цих лікарських засобів.

Етанол – при одночасному застосуванні етанолу можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкірних покривів, тахікардія, нудота, блювання, рефлекторний кашель, судоми).

Особливості застосування.

З огляду на можливість розвитку тяжких уражень органів кровотворення у результаті токсичної дії лікарського засобу у процесі терапії слід контролювати склад периферичної крові, слідкувати за станом печінки та нирок.

При появі лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії або інших патологічних змін крові лікарський засіб слід негайно відмінити. Хоча постійний контроль складу периферичної крові в ході 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 завершення лікування. Тому такі симптоми як блідість шкіри, біль у горлі та підвищена температура тіла, незвичні кровотечі, слабкість (якщо вони з'являються через кілька тижнів або місяців після відміни лікарського засобу) вимагають невідкладної допомоги.

У хворих, яким раніше застосовували цитостатичні препарати або променеву терапію, слід порівняти потенційні ризики та очікувану користь від лікування препаратом з огляду на можливість розвитку тяжких побічних ефектів. Слід уникати застосування хлорамфеніколу з іншими лікарськими засобами, які можуть спричиняти пригнічення функції кісткового мозку. Для підвищення безпеки лікування слід, якщо це можливо, проводити моніторинг плазмової концентрації хлорамфеніколу. Терапевтичний діапазон становить 5–15 мкг/мл.

Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника та може спричинити надмірний ріст *Clostridium difficile*, токсини яких є основною причиною виникнення псевдомембранозного коліту. Псевдомембранозний коліт виникає як під час застосування лікарського засобу, так і впродовж 2 місяців після завершення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу для життя, повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних лікарських засобів, включаючи хлорамфенікол. Тому важливо уточнити діагноз у пацієнтів із діареєю після застосування антибактеріальних лікарських засобів. При відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок. Треба враховувати, що розвиток коліту найімовірніший при тяжких захворюваннях у пацієнтів літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів.

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

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки або нирок можливе підвищення рівня левоміцетину у сироватці крові і ризик розвитку токсичних реакцій на цей лікарський засіб може бути вищим, тому дозування має бути відповідним чином скориговане. Бажано періодично визначати концентрацію лікарського засобу в крові, перевіряючи функції печінки та нирок.

Клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях на лікування левоміцетином між пацієнтами різних вікових категорій. Проте з огляду на вікові особливості функцій нирок, печінки, серцево-судинної системи, на наявність супутніх захворювань, застосування інших ліків, визначати дозу лікарського засобу для пацієнтів літнього віку необхідно обережно, починаючи, як правило, з нижньої межі діапазону дозування.

Левоміцетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до алергічних реакцій.

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

Неприпустиме безконтрольне призначення Левоміцетину-Дарниця і застосування його при легких формах інфекційних процесів, при гострих респіраторних захворюваннях або в якості профілактичного засобу для запобігання бактеріальним інфекціям, особливо у педіатричній практиці.

Призначення хлорамфеніколу може провокувати гострі приступи порфірії. Лікарський засіб небезпечний для застосування пацієнтам із порфірією.

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

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

З обережністю застосовувати при серцево-судинних захворюваннях.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування хлорамфеніколу протипоказане у період вагітності. В ході лікування препаратом слід припинити годування груддю.

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

Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на лікарський засіб, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами, враховуючи, що в ході терапії левоміцетином можуть спостерігатися порушення з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати всередину за 30 хвилин до вживання їжі; у разі нудоти, блювання – через 1 годину після вживання їжі.

Режим дозування встановлювати індивідуально залежно від тяжкості захворювання та стану хворого.

Дорослим застосовувати по 250–500 мг 3–4 рази на добу. Добова доза – 2000 мг. В особливо тяжких випадках лікарський засіб можна застосовувати перорально в дозі до 4000 мг (максимальна добова доза для дорослих) на добу під суворим контролем стану крові та функцій печінки та нирок. Добову дозу розподіляти на 3–4 прийоми.

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.

Курс лікування препаратом становить 7–10 днів. За показаннями за умови доброї переносимості та відсутності змін у складі периферичної крові можливе подовження курсу лікування до 2 тижнів.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 3 років.

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

Передозування.

Симптоми. Тяжкі ускладнення з боку системи кровотворення зазвичай пов'язані із застосуванням впродовж тривалого часу великих доз лікарського засобу (понад 3 г на добу) – бліда шкіра, біль у горлі та підвищена температура тіла, кровотечі та крововиливи, 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 (матерям яких 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 особливо чутливих людей (здуття живота, блювання, дихальний дистрес із тяжким метаболічним ацидозом, блакитно-сірий колір шкіри, зниження температури тіла, неритмічне дихання, зниження нервових реакцій, пригнічення міокардіальної провідності, серцево-судинна недостатність, циркуляторний колапс, кома та летальний наслідок).

«Сірий синдром» також може спостерігатися внаслідок кумуляції лікарського засобу 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 та призначення симптоматичної терапії, промивання шлунка, призначення ентеросорбентів (у т.ч. активованого вугілля), сольового проносного, високої очисної клізми. У тяжких випадках – гемосорбція.

Побічні реакції.

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

Також спостерігається розвиток побічних реакцій з боку таких органів та систем:

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, здуття живота, нудота, блювання (імовірність розвитку знижується при застосуванні через 1 годину після їди), діарея, подразнення слизової оболонки порожнини рота та зів, сухість у роті, пригнічення мікрофлори кишечника, дисбактеріоз, ентероколіт, стоматит, глосит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки.

З боку нервової системи: психомоторні розлади, помірна депресія, сплутаність свідомості, головний біль, енцефалопатія, делірій. Тривале застосування великих доз лікарського засобу 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 застосування лікарського засобу.

З боку крові та лімфатичної системи: токсичний вплив на систему кровотворення, пригнічення кісткового мозку, ретикулоцитопенія, зменшення рівня гемоглобіну в крові, анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еритроцитопенія, панцитопенія; рідко – апластична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, гіпопластична анемія, агранулоцитоз, цитоплазматична вакуолізація ранніх еритроцитарних форм.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, у тому числі у вигляді гарячки, висипів на шкірі (у т. ч. макульозні та везикульозні), дерматозів; реакції анафілаксії, у тому числі кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, набряк Квінке, свербіж шкіри, гіперемія.

Загальні розлади: можливий розвиток суперінфекції, у тому числі грибової, дерматити (у тому числі періанальний дерматит), гіпертермія, колапс (у дітей).

Були повідомлення про розвиток реакцій Яріша-Геркстагмера (реакція бактеріолізу) в ході терапії черевного тифу (більше стосується парентеральних форм хлорамфеніколу).

Повідомлялося про випадки пароксизмальної нічної гемоглобінурії.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці;
по 10 таблеток у контурних чарункових упаковках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛЕВОМИЦЕТИН-ДАРНИЦА (LEVOMICETIN-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: chloramphenicol;

1 таблетка содержит хлорамфеникола (левомицетина) 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, гидроксипропилцеллюлоза, кислота стеариновая.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с риской и фаской. Допускается наличие вкраплений сероватого или желтоватого цвета.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Левомецетин (хлорамфеникол) – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. Действие связано с нарушением процесса синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот тРНК на рибосомы. Эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *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*), возбудителей гнойных инфекций, брюшного тифа, дизентерии, менингококковой инфекции, бруцелл, риккетсий, хламидий, спирохет. Не действует на *Mycobacterium tuberculosis*, на патогенные простейшие и на грибы. Активен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклам, сульфаниламидам. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Лекарственное средство малоактивно в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших.

Механизм действия обусловлен угнетением синтеза белка в клетках микроорганизмов. В терапевтических концентрациях оказывает бактериостатическое действие. Устойчивость микроорганизмов к лекарственному средству развивается медленно и, как правило, при этом не возникает перекрестная устойчивость к другим химиотерапевтическим средствам. В связи с высокой токсичностью Левомецетин применяют для лечения тяжелых инфекций, при которых менее токсичные антибактериальные средства неэффективны или противопоказаны.

Фармакокинетика.

Быстро и почти полностью всасывается из пищеварительной системы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 часа. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4–5 часов. Биодоступность после приема внутрь составляет 80 %. Хорошо проникает в органы, ткани и жидкости организма, проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, в грудное молоко. С белками плазмы крови связывается 50–60 % левомецетина. Наибольшие концентрации левомецетина наблюдаются в печени и почках. В желчи наблюдается до 30 % от введенной дозы левомецетина. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер: максимальная концентрация в ликворе наблюдается через 4–5 часов после однократного приема внутрь. Биотрансформируется в печени, 90 % связывается с неактивным глюкуронидом. Хлорамфеникол пальмитат гидролизует до свободного состояния в пищеварительной системе 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 левомецетин, что приводит к накоплению токсической концентрации активной формы лекарственного средства и может привести к развитию «серого синдрома». В кишечнике под действием кишечных бактерий происходит гидролиз левомецетина с образованием неактивных метаболитов.

Выводится, главным образом, с мочой (в основном в виде неактивных метаболитов), частично – с желчью (до 30 % от принятой дозы) и калом.

Период полувыведения у взрослых с нормальной функцией почек и печени составляет 1,5–3,5 часа, при нарушении функций почек – 3–4 часа, при тяжелом нарушении функций печени – 4,6–11 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

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

Лекарственное средство показано в случаях неэффективности других противомикробных средств, учитывая возможность развития выраженных побочных эффектов.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность (аллергия) к хлорамфениколу, другим амфениколам и/или другим компонентам лекарственного средства;
- заболевания крови, в том числе угнетение кроветворения;
- выраженные нарушения функций 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.

Длительное применение левомецетина, который является ингибитором ферментов печени, в предоперационном периоде или в ходе операции может уменьшить клиренс и увеличить продолжительность действия алфентанила.

Хлорамфеникол подавляет ферментную систему цитохрома Р450, поэтому при одновременном его применении с *противоэпилептическими препаратами (фенобарбиталом, фенитоином), непрямыми антикоагулянтами (дикумарином, варфарином) и другими лекарственными средствами, метаболизирующимися этой оксидазной системой*, отмечается ослабление метаболизма этих лекарственных средств, замедление выведения, повышение их концентрации в плазме крови и повышение их токсичности.

Пероральные гипогликемические препараты (хлорпропамид, толбутамид) – при применении с хлорамфениколом отмечается усиление действия пероральных гипогликемических препаратов (за счет подавления метаболизма в печени и повышения их концентрации в плазме крови), что требует коррекции доз.

Фенобарбитал, рифампицин, рифабутин – снижают концентрацию хлорамфеникола в плазме крови путем ускорения его метаболизма в печени.

Парацетамол – при одновременном применении может наблюдаться удлинение периода полувыведения хлорамфеникола.

Фенитоин – при одновременном применении может наблюдаться как снижение, так и повышение концентрации хлорамфеникола в плазме крови.

Циклоспорин – при одновременном применении с хлорамфениколом возможно повышение уровня циклоспорина в плазме крови. При одновременном применении данных лекарственных средств необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина.

Циклофосфамид – одновременное применение удлиняет период полувыведения циклофосфамида от 7,5 до 11,5 часа.

Такролимус – при одновременном применении с хлорамфениколом возможно повышение уровня такролимуса в плазме крови. При одновременном применении дозу такролимуса необходимо корректировать.

Левомецетин снижает антибактериальный эффект *пенициллинов и цефалоспоринов*.

Макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкозамиды (клиндамицин, линкомицин), полиеновые антибиотики (нистатин, леворин) – при одновременном применении хлорамфеникола с этими лекарственными средствами отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может вытеснять эти препараты из связанного состояния или препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом. Поэтому следует избегать их одновременного применения.

Циклосерин – одновременное применение усиливает нейротоксичность хлорамфеникола.

Лекарственные средства, подавляющие кроветворение (сульфаниламиды, карбамазепин, фенилбутазон, пеницилламин, некоторые антипсихотики, в т. ч. клозапин, прокаинамид, ингибиторы обратной транскриптазы, пропилтиоурацил, цитостатики, циметидин, ристомицин), лучевая терапия – одновременное применение повышает риск угнетения деятельности костного мозга и тяжесть его проявлений. Поэтому следует избегать их совместного применения.

Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы – длительное одновременное применение может привести к снижению надежности контрацепции и увеличению частоты прорывных кровотечений. В связи с этим рекомендуется пользоваться негормональными методами контрацепции в течение лечения хлорамфениколом.

Препараты железа, фолиевой кислоты, цианокобаламина – хлорамфеникол может снижать эффективность этих лекарственных средств.

Этанол – при одновременном приеме этанола возможно развитие дисульфирамоподобной реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлексорный кашель, судороги).

Особенности применения.

Учитывая возможность развития тяжелых поражений органов кроветворения в результате токсического действия лекарственного средства, в процессе терапии следует контролировать состав периферической крови, следить за состоянием печени и почек.

При появлении лейкопении, тромбоцитопении, анемии или других патологических изменений крови лекарственное средство следует немедленно отменить. Хотя постоянный контроль состава периферической крови в ходе лечения хлорамфениколом может выявить ранние изменения со стороны системы крови (лейкопения, ретикулоцитопения или гранулоцитопения) прежде чем они станут необратимыми, это не исключает возможность апластической анемии из-за развития 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 тела, необычные кровотечения, слабость (если они появляются через несколько недель или месяцев после отмены лекарственного средства) требуют неотложной помощи.

У больных, которым ранее применяли цитостатические препараты или лучевую терапию, следует сравнить потенциальные риски и ожидаемую пользу от лечения препаратом, учитывая возможность развития тяжелых побочных эффектов. Следует избегать применения хлорамфеникола с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать угнетение функции костного мозга. Для повышения безопасности лечения следует, по возможности, проводить мониторинг плазменной концентрации хлорамфеникола. Терапевтический диапазон составляет 5–15 мкг/мл.

Лечение антибактериальными препаратами приводит к нарушению нормальной флоры толстого кишечника и может вызвать чрезмерный рост *Clostridium difficile*, токсины которых являются основной причиной возникновения псевдомембранозного колита.

Псевдомембранозный колит возникает как во время приема лекарственного средства, так и в течение 2 месяцев после окончания антибактериальной терапии. О случаях развития псевдомембранозного колита от легкой формы до такой, что представляет угрозу для жизни, сообщалось при применении почти всех антибактериальных лекарственных средств, включая хлорамфеникол. Поэтому важно уточнить диагноз у пациентов с диареей после приема антибактериальных лекарственных средств. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок. Надо учитывать, что развитие колита наиболее вероятно при тяжелых заболеваниях у пациентов пожилого возраста, а также у ослабленных пациентов.

Применение антибактериальных лекарственных средств может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в частности грибов. Если в процессе лечения развиваются инфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами, необходимо принять соответствующие меры.

У пациентов с нарушениями функций печени или почек возможно повышение уровня левомецетина в сыворотке крови и риск развития токсических реакций на это лекарственное средство может быть выше, поэтому дозировка должна быть соответствующим образом скорректирована. Желательно периодически определять концентрацию лекарственного средства в крови, проверяя функции печени и почек.

Клинический опыт не выявил различий в ответах на лечение левомецетином между пациентами разных возрастных категорий. Однако учитывая возрастные особенности функций почек, печени, сердечно-сосудистой системы, наличие сопутствующих заболеваний, применения других лекарств, определять дозу лекарственного средства для пациентов пожилого возраста необходимо осторожно, начиная, как правило, с нижней границы диапазона дозирования.

Левомецетин необходимо с осторожностью назначать пациентам со склонностью к аллергическим реакциям.

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

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

Назначение хлорамфеникола может провоцировать острые приступы порфирии. Лекарственное средство опасно для применения пациентам с порфирией.

Хлорамфеникол может влиять на развитие иммунного ответа, его нельзя назначать при проведении активной иммунизации.

Следует избегать повторных курсов лечения левомецетином, терапия должна продолжаться не дольше, чем необходимо для получения положительных результатов без риска развития осложнений или рецидива болезни.

С осторожностью применять при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение хлорамфеникола противопоказано в период беременности. В ходе лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

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

Пока не будет выяснена индивидуальная реакция пациента на лекарственное средство, следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что в ходе терапии левомецетином могут наблюдаться нарушения со стороны нервной системы.

Способ применения и дозы.

Применять внутрь за 30 минут до приема пищи; в случае тошноты, рвоты – через 1 час после приема пищи.

Режим дозирования устанавливать индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состояния больного.

Взрослым применять по 250–500 мг 3–4 раза в сутки. Суточная доза – 2000 мг. В особо тяжелых случаях лекарственное средство можно применять перорально в дозе до 4000 мг (максимальная суточная доза для взрослых) в сутки под строгим контролем состояния крови и функций печени и почек. Суточную дозу распределять на 3–4 приема.

Детям в возрасте от 3 до 8 лет назначать в разовой дозе 125 мг, детям старше 8 лет – 250 мг.

Кратность приема – 3–4 раза в сутки.

Курс лечения препаратом составляет 7–10 дней. По показаниям при условии хорошей переносимости и отсутствии изменений в составе периферической крови возможно продление курса лечения до 2 недель.

Дети.

Применять детям в возрасте от 3 лет.

Для лечения детей в возрасте от 3 лет препарат следует назначать с особой осторожностью и только в случае отсутствия альтернативной терапии.

Передозировка.

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

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

Особо опасен «серый синдром», который наблюдается преимущественно у новорожденных (матерям которых 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 особо чувствительных людей (вздутие живота, рвота, дыхательный дистресс с тяжелым метаболическим ацидозом, голубовато-серый цвет кожи, снижение температуры тела, неритмичное дыхание, снижение нервных реакций, угнетение миокардиальной проводимости, сердечно-сосудистая недостаточность, циркуляторный коллапс, кома и летальный исход).

«Серый синдром» также может наблюдаться в результате кумуляции лекарственного средства 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 и назначение симптоматической терапии, промывание желудка, прием энтеросорбентов (в т.ч. активированного угля), солевого слабительного, высокой очистительной клизмы. В тяжелых случаях – гемосорбция.

Побочные реакции.

Наиболее тяжелыми побочными реакциями являются: апластическая анемия, угнетение

деятельности костного мозга и «серый синдром».

Также наблюдается развитие побочных реакций со стороны таких органов и систем:

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота (вероятность развития снижается при приеме через 1 час после еды), диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, сухость во рту, угнетение микрофлоры кишечника, дисбактериоз, энтероколит, стоматит, глоссит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени.

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

Со стороны крови и лимфатической системы: токсическое воздействие на систему кроветворения, угнетение костного мозга, ретикулоцитопения, уменьшение уровня гемоглобина в крови, анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения, панцитопения; редко – апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гипопластическая анемия, агранулоцитоз, цитоплазматическая вакуолизация ранних эритроцитарных форм.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергические реакции, в том числе в виде лихорадки, высыпаний на коже (т. ч. макулезные и везикулезные), дерматозов; реакции анафилаксии, в том числе крапивница, ангионевротический отек, отек лица, отек Квинке, зуд кожи, гиперемия.

Общие нарушения: возможно развитие суперинфекции, в том числе грибковой, дерматиты (в том числе перианальный дерматит), гипертермия, коллапс (у детей).

Были сообщения о развитии реакций Яриша-Герксгеймера (реакция бактериолиза) в ходе терапии брюшного тифа (больше касается парентеральных форм хлорамфеникола).

Сообщалось о случаях пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке;
по 10 таблеток в контурных ячейковых упаковках.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.