

APPROVED BY SCOMTE JSC
EXPERT *[Signature]* 19.04.18
APPLICANT/DATA *[Signature]* 20.04.18

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
24.06.2015 № 373
Регистрационное удостоверение
№ UA/3470/01/01
UA/3470/01/02

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. Код ATX J01B A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Левомицетин (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, тетрациклином, сульфаниламидам. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Препарат малоактивный 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 препарату развивается медленно и, как правило, при этом не возникает перекрестная устойчивость к другим химиотерапевтическим средствам. В связи с высокой

токсичностью Левомицетин 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 % левомицетина. Наибольшие концентрации левомицетина наблюдаются в печени и почках. В желчи наблюдается до 30 % от введенной дозы левомицетина. 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. Хлорамфеникола пальмитат гидролизуется до свободного состояния в пищеварительной системе до начала всасывания. Хлорамфеникол натрия сукцинат гидролизуется до свободного состояния в плазме крови, печени, легких и почках. У плода и недоношенных детей печень недостаточно развита, чтобы связывать левомицетин, что приводит к накоплению токсической концентрации активной формы препарата и может привести к развитию «серого синдрома». В кишечнике под действием кишечных бактерий происходит гидролиз левомицетина с образованием неактивных метаболитов.

Выделяется, 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.

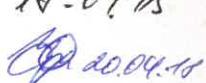
Показания.

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

Препарат показан в случаях неэффективности других противомикробных средств, учитывая возможность развития выраженных побочных эффектов.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность (аллергия) к хлорамфениколу, другим амфениколам и/или другим компонентам препарата;
- 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);
- порфирίю.

APPROVED BY SCOMTE JSC
EXPERT/  15.04.15
APPLICANT/DATA/  20.04.15

Левомицетин 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 левомицетина, 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) отмечается ослабление метаболизма этих препаратов, 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, рифамицин, рифабутин – снижают концентрацию хлорамфеникола в плазме крови путем ускорения его метаболизма в печени.

При одновременном применении с *парацетамолом* 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 препаратов необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина.

Циклофосфамид – одновременное применение удлиняет период полувыведения циклофосфамида с 7,5 до 11,5 часов.

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

Левомицетин снижает антибактериальный эффект *пенициллинов* и *цефалоспоринов*.

Макролиды (эритромицин, олеандомицин, клиндамицин), *линкозамиды* (линкомицин), *полиеновые антибиотики* (нистатин, леворин) – при одновременном применении хлорамфеникола с этими препаратами 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.

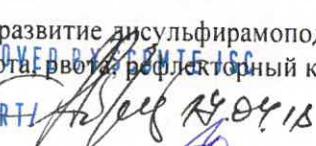
Цикloserин – одновременное применение усиливает нейротоксичность хлорамфеникола.

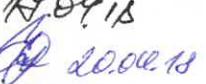
Лекарственные средства, подавляющие кроветворение (сульфаниламиды, цитостатики, циметидин, ристомицин), *лучевая терапия* – одновременное применение может повысить риск угнетения функций костного мозга и тяжесть его проявлений. Поэтому следует избегать их одновременного применения.

Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы – длительное одновременное применение может привести к снижению надежности контрацепции и увеличению частоты прорывных кровотечений.

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

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

EXPERT  № 190418

APPLICANT/DATA  20.04.18

Особенности применения.

Учитывая возможность развития тяжелых поражений органов кроветворения в результате токсического действия 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 препарат 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 препарата) требуют неотложной помощи.

У больных, ранее лечившихся цитостатическими препаратами или применявшими лучевую терапию, следует сравнивать потенциальные риски и ожидаемую пользу от лечения, учитывая возможность развития тяжелых побочных эффектов.

Лечение антибактериальными препаратами приводит к нарушению нормальной флоры толстого кишечника и может вызвать чрезмерный рост *Clostridium difficile*, токсины которых являются основной причиной возникновения псевдомемброзного колита. Псевдомемброзный колит возникает как непосредственно во время приема препарата, так и в течение 2 месяцев после окончания антибактериальной терапии. О случаях развития псевдомемброзного колита от легкой формы до такой, что представляет угрозу для жизни, сообщалось при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая хлорамфеникол. Поэтому важно уточнить диагноз у пациентов с диареей после приема антибактериальных препаратов. При отсутствии необходимого лечения может развиться 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 препаратов может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в частности грибков. Если в процессе лечения развиваются инфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами, необходимо принять соответствующие меры.

У пациентов с нарушениями функций печени или почек возможно повышение уровня левомицетина в сыворотке крови и риск развития токсических реакций на этот препарат может быть выше, поэтому дозировка должна быть соответствующим образом скорректирована. Желательно периодически определять концентрацию препарата в крови, проверяя функции печени и почек.

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

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

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

Недопустимо бесконтрольное назначение препарата 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. Препарат опасен для применения пациентам с порфирией.

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

APPROVED BY SCOMTE JSC
EXPERT /  17.04.18
APPLICANT/DATA /  20.04.18

Следует избегать повторных курсов лечения левомицетином, лечение должно 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 препарат, следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что в ходе лечения левомицетином 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 препарат можно применять перорально в дозе до 4000 мг (максимальная суточная доза) 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.

APPROVED BY CSCMTE JSC
EXPERT № 15.04.18
APPLICANT/DATA № 20.04.18

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.

Тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения, как правило, связанные с применением в течении длительного времени больших доз препарата (более 3 г в сутки) – бледная кожа, боль в горле и повышенная температура тела, кровотечения и кровоизлияния, усталость или слабость.

Симптомами передозировки является «серый синдром» (кардиоваскулярный синдром у детей раннего возраста), при относительной передозировке (причиной развития является накопление левомицетина, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард) – голубовато-серый цвет кожи, пониженная температура тела, неритмичное дыхание, снижение нервных реакций, сердечно-сосудистая недостаточность, циркуляторный коллапс, ацидоз, угнетение миокардиальной проводимости, кома и летальный исход. «Серый синдром» также может наблюдаться у пациентов с нарушением функций печени и почек и является следствием кумуляции препарата. «Серый синдром» проявляется при концентрации хлорамфеникола в плазме крови более 50 мкг/мл.

Лечение: отмена препарата и назначение симптоматической терапии, промывание желудка, прием солевого слабительного, активированного угля, высокая очистительная клизма. В тяжелых случаях – симптоматическая терапия, гемосорбция.

Побочные реакции.

Наиболее тяжелыми побочными реакциями являются: апластическая анемия, угнетение функции костного мозга и «серый синдром».

Также наблюдается развитие побочных реакций со стороны следующих органов и систем. Со стороны нервной системы и психики: психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, головная боль, энцефалопатия, делирий. Длительное применение больших доз препарата 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 препарата.

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, угнетение микрофлоры кишечника, дисбактериоз, энтероколит, стоматит, глоссит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функций печени.

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

Со стороны кожи, подкожной клетчатки и иммунной системы: аллергические реакции, в том числе в виде лихорадки, высыпаний на коже, дерматозов; реакций анафилаксии, в том числе крапивница, ангионевротический отек, отек лица, отек Квинке, зуд кожи, гиперемия. Другие: 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).

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

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

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.

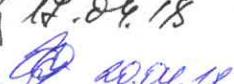
Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Дата последнего пересмотра. 24.06.2015.

APPROVED BY UCOMTE JSC
EXPERT /  18.04.18
APPLICANT/DATA /  10.04.18