

**КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ЛЕВОМИЦЕТИН-ДАРНИЦА
(LEVOMICETIN-DARNITSA)**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ДОЗИРОВКА, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Левомецетин-Дарница, таблетки, 500 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:

действующее вещество: chloramphenicol;

1 таблетка содержит: хлорамфеникола (левомецетина) 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, гидроксипропилцеллюлоза, кислота стеариновая.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

4.1. Терапевтические 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.

4.2. Дозы и способы применения.

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.

4.3. 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.

4.4. 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.

4.5. Особые предостережения и меры предосторожности при использовании.

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 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 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, рефлекторный 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.

4.6. 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 P450, 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, ристомидин), 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, рефлекторный кашель, судороги).

4.7. Применение в период беременности или кормления грудью.

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

4.8. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

4.9. 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.

4.10. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. КОД АТХ.

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

5.1. Фармакодинамические свойства.

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, тетрациклинам, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства.

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 глюкурономидом. 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 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.

5.3. Доклинические данные по безопасности.

В исследованиях на лабораторных животных (белые мыши и крысы) установлено, что препарат относится к малотоксичным веществам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Крахмал картофельный, гидроксипропилцеллюлоза, кислота стеариновая.

6.2. Основные случаи несовместимости. Неизвестны.

6.3. Срок годности. 5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Тип и вместимость первичной упаковки.

По 10 таблеток в контурных ячейковых упаковках.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО СВИДЕТЕЛЬСТВА.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО СВИДЕТЕЛЬСТВА. N 17591

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ. 09.04.2013.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА.