

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства **ЛЕВОМИЦЕТИН**

Торговое название: Левомецетин, таблетки 500 мг.

Международное непатентованное название: Chloramphenicol.

Форма выпуска: таблетки.

Описание: таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с риской* и фаской.

*Риска предназначена для деления таблетки с целью облегчения проглатывания.

Состав: каждая таблетка содержит:

действующее вещество: хлорамфеникол – 500 мг;

вспомогательные вещества: повидон К-25, кальция стеарат, картофельный крахмал.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Амфениколы.

Код АТС: J01BA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот т-РНК на рибосомы. Эффективен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, сульфаниламидам. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei*, *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ряда штаммов *Proteus* spp., *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., *Leptospira* spp., *Chlamydia* spp. (в т.ч. *Chlamydia trachomatis*), *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Не действует на кислотоустойчивые бактерии (в т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*), анаэробы, устойчивые к метициллину штаммы стафилококков, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, индолположительные штаммы *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp., простейшие и грибы. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва и применяется при неэффективности других антибиотиков.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4-5 ч, биодоступность – 75-90%. Наибольшие его концентрации создаются в печени и

почках. Связь с белками плазмы составляет 50-60%. В желчи обнаруживается до 30% от введенной дозы. $C_{\max}$ в СМЖ определяется через 4-5 ч после однократного введения внутрь и может достигать при отсутствии воспаления мозговых оболочек 21-50% от $C_{\max}$ в плазме и 45-89% – при наличии воспаления мозговых оболочек. Проходит через плацентарный барьер, концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30-80% от таковой в крови матери. Проникает в грудное молоко. Основное количество (90%) метаболизируется в печени. В кишечнике под влиянием кишечных бактерий гидролизует с образованием неактивных метаболитов. Выводится в течение 24 ч почками – 90% (путем клубочковой фильтрации – 5-10% в неизмененном виде, путем канальцевой секреции в виде неактивных метаболитов – 80%), через кишечник – 1-3%. У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью биотрансформация хлорамфеникола проходит медленно и возможна его кумуляция. При гемодиализе хлорамфеникол не удаляется. Уменьшение концентрации препарата в крови возможно путем гемосорбции. $T_{1/2}$ у взрослых – 1,5-3,5 ч, при нарушении функции почек – 3-11 ч. $T_{1/2}$ у детей от 1 мес до 16 лет – 3-6,5 ч, у новорожденных от 1 до 2 дней – 24 ч и более (особенно варьирует у детей с малой массой тела при рождении), 10-16 дней – 10 ч. У пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, поэтому следует проявлять осторожность в выборе дозы лекарственного средства и необходимо контролировать функцию почек.

Показания к применению

Тяжелые, угрожающие жизни инфекции, вызванные чувствительными к хлорамфениколу микроорганизмами, особенно *Haemophilus influenzae*, и брюшной тиф.

Применяется в качестве резервного антибиотика при неэффективности или невозможности применения других антибактериальных средств.

- Брюшной тиф (*Salmonella typhi*);
- Паратиф А и В;
- Сепсис, вызванный сальмонеллами;
- Менингит, вызванный сальмонеллами;
- Менингит, вызванный гемофильной палочкой;
- Гнойный бактериальный менингит;
- Риккетсиозы.

Способ применения и дозы

Дозы:

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста): обычно рекомендуемая доза составляет 500 мг каждые 6 часов (50 мг/кг веса тела в сутки в 4 приема). Лечение следует продолжать в течение еще 2 или 3 дней после нормализации температуры тела. При тяжелых инфекциях (менингит, сепсис) вначале эта доза может быть удвоена, но она должна быть уменьшена, как только наступит клиническое улучшение.

Дети до 6 лет: не рекомендуется (в связи с формой выпуска).

Дети старше 6 лет: 50,0-100,0 мг/кг/сутки в 4 приема.

У детей и пациентов пожилого возраста необходимо контролировать концентрацию хлорамфеникола в плазме крови. Рекомендуемая пиковая концентрация хлорамфеникола в плазме (примерно через 2 часа после приема): 10-25 мг/л; «остаточная» концентрация в плазме крови перед следующим приемом не должна превышать 15 мг/л.

Способ применения: внутрь, за 30 минут до еды.

Таблетка лекарственного средства *Левомецитин* не делится на части, поэтому при необходимости применения хлорамфеникола в дозе менее 500 мг рекомендуется использовать лекарственное средство другого производителя, обеспечивающее возможность такой дозы.

Побочное действие

Список нежелательных реакций представлен в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частота развития побочных эффектов

приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии: частота неизвестна – вторичная грибковая инфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – обратимое дозозависимое угнетение функций костного мозга и необратимая апластическая анемия, гипопластическая анемия, агранулоцитоз; частота неизвестна – ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения, панцитопения, увеличение времени кровотечения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая кожные аллергические реакции, ангионевротический отек, при лечении пациентов с брюшным тифом возможно появление реакции Яриша-Герксгеймера, обусловленной выделением эндотоксина.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, периферический неврит, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – неврит зрительного нерва, зрительные галлюцинации, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – слуховые галлюцинации, снижение остроты слуха

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – ацидозный сердечно-сосудистый коллапс.

Нарушения желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – диспепсия, тошнота, рвота (вероятность развития снижается при приеме через 1 ч после еды), диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, глоссит, стоматит, энтероколит, дисбактериоз (подавление нормальной микрофлоры).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – лихорадка, коллапс (у детей до 1 года).

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: частота неизвестна – «серый синдром» новорожденных, который сопровождается рвотой, вздутием живота, дыхательными расстройствами, цианозом. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз. Причиной развития «серого синдрома» является накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард. Летальность достигает 40%.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному и вспомогательным компонентам лекарственного средства, токсические реакции на хлорамфеникол в анамнезе, активная иммунизация, угнетение костномозгового кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, профилактика и лечение легких инфекций, дети до 6 лет, беременность, период лактации.

Хлорамфеникол противопоказан пациентам, принимающим лекарственные средства, способные подавлять функции костного мозга.

Передозировка

Токсическими считаются уровни хлорамфеникола выше 25 мг/мл.

Если принято более 6 таблеток, следует промыть желудок и далее проводить симптоматическое лечение. В случае тяжелой передозировки, например, «серого синдрома» у детей, необходимо быстро снизить концентрацию хлорамфеникола в плазме крови с использованием гемоперфузии через ионообменные смолы, которая существенно повысит клиренс хлорамфеникола.

Наиболее тяжелые последствия отравления хлорамфениколом могут быть у детей раннего возраста. При длительном (превышающем рекомендуемые сроки) приеме в высоких дозах – кровотечение (вследствие депрессии кроветворения либо нарушения синтеза витамина К микрофлорой кишечника).

Лечение: специфического антидота нет. В случае серьезной передозировки препарата рекомендуется симптоматическая терапия – использование активированного угля, гемоперфузии. При массивной передозировке – обсудить вопрос о заменном переливании крови.

Меры предосторожности

В период лечения хлорамфениколом недопустим прием алкоголя: при одновременном приеме алкоголя возможно развитие дисульфирамовой реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлексорный кашель, судороги).

Тяжелые осложнения со стороны кроветворной системы связаны с применением больших доз хлорамфеникола (более 4000 мг/сут) длительное время.

Противопоказано применение лекарственного средства в период активной иммунизации.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея (CDAD), как сообщается, возникает при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе хлорамфеникола, и может варьировать по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную микрофлору толстой кишки, приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Гипертоксинопродуцирующие штаммы *C. difficile* являются причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть рефрактерными к антибактериальной терапии, и может потребоваться колэктомия. CDAD должна быть заподозрена у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходим тщательный анамнез, так как диарея может возникать в течение 2 месяцев после применения антибактериальных лекарственных средств.

Если CDAD является подозреваемой или подтвержденной, продолжение применения антибиотиков, ненаправленных против *C. difficile*, должно быть прекращено. Необходимо применять соответствующие жидкости и электролиты, белковые добавки, антибиотики против *C. difficile*, должна быть проведена хирургическая оценка. Следует избегать повторных курсов лечения хлорамфениколом. Лечение не должно проводиться до начала лечения и более чем это действительно необходимо.

Чрезмерно высокий уровень препарата в крови может наблюдаться у пациентов с нарушениями функции печени или почек. У таких пациентов применение препарата противопоказано.

Использование хлорамфеникола, как и других антибиотиков, может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, включая грибки. Если инфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами, появляются во время терапии препаратом, необходимо применять соответствующие меры.

Применение хлорамфеникола может вызвать тяжелые нарушения со стороны крови (апластическая анемия, гипоплазия костного мозга, тромбоцитопения, гранулоцитопения). Выделяют два типа депрессии костного мозга, связанные с использованием хлорамфеникола. Обычно наблюдается легкая депрессия костного мозга, дозозависимая и обратимая, которую можно выявить по ранним изменениям в анализах крови. Очень редко

встречается внезапное фатальное поражение костного мозга – **типоплазия** без предшествующих симптомов. Базовые исследования крови должны проводиться до начала лечения и примерно каждые два дня во время терапии препаратом. Прием хлорамфеникола следует прекратить при появлении ретикулоцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, анемии или любых других лабораторных изменений крови. Тем не менее, следует отметить, что такие исследования не исключают возможного последующего появления необратимых угнетений костного мозга. Параллельное применение вместе с хлорамфениколом других лекарственных средств, угнетающих функцию красного костного мозга, противопоказано.

При использовании лекарственного средства у больных сахарным диабетом в тестах на наличие глюкозы в моче возможны ложноположительные результаты.

Стоматология. Применение препарата приводит к увеличению частоты микробных инфекций полости рта, замедлению процессов заживления и кровоточивости десен, что может быть проявлением миелотоксичности. Стоматологические вмешательства следует, по возможности, завершить до начала терапии.

Предшествующее лечение цитостатиками или лучевая терапия. Возможно накопление хлорамфеникола и токсические реакции в виде угнетения костного мозга, нарушения функции печени.

Гериатрическое применение. Особенности применения у пожилых лиц не были достаточно изучены в связи с небольшим количеством человек в возрасте 65 лет и старше, принимавших участие в клинических испытаниях. Есть клинические исследования, показывающие отсутствие различий в терапевтическом ответе на лечение препаратом между пожилыми и молодыми пациентами. Однако, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, как правило, начиная с нижней границы диапазона дозирования. Лекарственное средство существенно экскретируется через почки и риск развития токсических реакций может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Так как у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек, следует проявлять осторожность в выборе дозы и необходимо контролировать функцию почек.

Применение во время беременности и в период лактации. Адекватные, хорошо контролируемые исследования по применению лекарственного средства во время беременности не проводились. Хлорамфеникол проникает через плацентарный барьер, но неизвестно, оказывает ли он токсическое воздействие на плод. Применение препарата во время беременности противопоказано.

Лекарственное средство выделяется с грудным молоком матери. Из-за возможности развития тяжелых побочных реакций у ребенка, во время лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить. Возможно развитие «серого синдрома»: токсические реакции, в том числе летальные случаи описаны у новорожденных; признаки и симптомы, связанные с этими реакциями были названы «серым синдромом». Были описаны случаи «серого синдрома» у новорожденных, рожденных матерью, получавшей хлорамфеникол в течение беременности. Были описаны случаи до 3-х месяцев жизни. В большинстве случаев терапия хлорамфениколом была инициирована в течение первых 48 часов жизни. Симптомы появились от 3-х до 4-х дней после непрерывного лечения высокими дозами хлорамфеникола. Симптомы появились в следующем порядке:

- вздутие живота с или без рвоты;
- прогрессирующий бледный цианоз;
- вазомоторный коллапс, часто сопровождающийся нерегулярным дыханием;
- смерть в течение нескольких часов после появления этих симптомов.

Прогрессирование симптомов ассоциировано с приемом высоких доз. Предварительные исследования сыворотки крови показали необычайно высокие концентрации хлорамфеникола (более 90 мкг/мл при повторных дозах). Меры помощи: обменное

переливание крови или гемосорбция. Прекращение терапии на ранних этапах приводило часто к обратной симптоматике до полного выздоровления.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Хлорамфеникол подавляет ферментную систему цитохрома P450, поэтому при одновременном применении с фенobarбиталом, фенитоином, непрямыми антикоагулянтами, толбутамидом отмечается ослабление метаболизма этих лекарственных средств, замедление выведения и повышение их концентрации в плазме.

Может потребоваться коррекция дозы противосудорожных средств и антикоагулянтов, если они применяются одновременно с хлорамфениколом.

При одновременном применении с фенobarбиталом возможно снижение концентрации хлорамфеникола (необходимо контролировать концентрацию хлорамфеникола в крови). Снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов.

При совместном применении с пенициллинами и рифампицином зарегистрированы комплексные эффекты (включая уменьшение/увеличение концентрации в плазме), требующие мониторинга концентрации хлорамфеникола в плазме.

При применении с рифампицином возможно снижение концентрации хлорамфеникола.

Одновременное назначение с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, цитостатики), влияющими на обмен веществ в печени, с лучевой терапией увеличивает риск развития побочного действия.

При назначении с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами отмечается усиление их действия (за счет подавления метаболизма в печени и повышения их концентрации в плазме).

Ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус): терапия хлорамфениколом может увеличивать концентрации в плазме крови ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и такролимуса).

Барбитураты: метаболизм хлорамфеникола ускоряется барбитуратами, такими как фенobarбитал, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови.

Эстрогены: существует небольшой риск того, что хлорамфеникол может снизить контрацептивное действие эстрогенов.

Парацетамол: одновременного применения хлорамфеникола у пациентов, получающих парацетамол, следует избегать, так как значительно удлиняется период полувыведения хлорамфеникола.

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности лекарственного средства. Хлорамфеникол противопоказан пациентам, получающим препараты, вызывающие агранулоцитоз. К ним относятся: карбамазепин, сульфаниламиды, фенилбутазон, пеницилламин, цитотоксические средства, некоторые антипсихотические средства, в том числе клоzapин и особенно депо-антипсихотики, прокаинамид, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, пропилтиоурацил.

При одновременном применении с противоанемическими препаратами возможна задержка реакции на препараты железа, витамин B₁₂, фолиевую кислоту. Следует избегать одновременного приема данных препаратов.

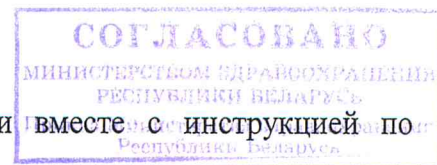
Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.



По одной, две или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

