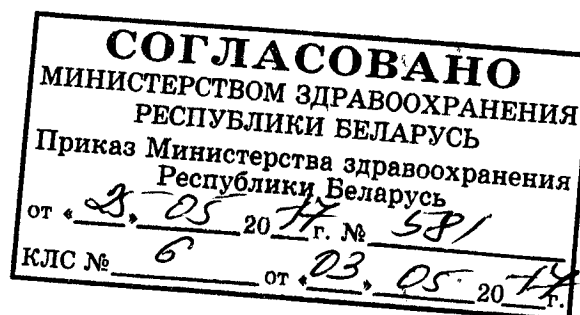


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛЕВОМИЦЕТИН

Торговое название: Левомецетин.

Международное непатентованное название: Chloramphenicol.

Форма выпуска: капсулы.

Описание: капсулы твердые желатиновые белого цвета. Содержимое капсул – порошок с мелкими гранулами белого или белого со слабым желтовато-зеленоватым оттенком цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

Состав на одну капсулу: каждая капсула содержит:

активное вещество: хлорамфеникол – 250,0 мг;

вспомогательные вещества: сахар белый (в виде сахарной пудры), кальция стеарат, картофельный крахмал.

Состав капсулы твердой желатиновой номер 0: желатин, титана диоксид (Е 171).

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные препараты 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, тетрациклам, 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. В связи с высокой токсичностью относится к антибиотикам резерва и применяется при непереносимости других антибиотиков.

Фармакокинетика

Абсорбция – 90 % (быстрая и почти полная). Биодоступность – 75-90 % после приема внутрь. Связь с белками плазмы – 50-60 %. Максимальная концентрация в крови после перорального приема достигается через 2-3 ч. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4-5 ч после приема. Период полувыведения – 1,5-4 ч.

Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер, хорошо проникает в спинномозговую жидкость (до 50 % от содержания в крови). 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 гидролизуются 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 %.

Показания к применению

Левомецетин может быть использован только для тех серьезных инфекций, для которых другие менее опасные лекарственные средства неэффективны или противопоказаны. Левомецетин может быть выбран для начала антибактериальной терапии на основании клинической картины только в том случае, если был проведен тест чувствительности *in vitro* для Левомецетина и других потенциальных антибактериальных средств. Решение о продолжении использования Левомецетина в качестве альтернативы другому антибиотику (в том случае, если оба предложенных антибиотика были исследованы *in vitro* и оба одинаково эффективны против конкретных патогенов) должно исходить из степени тяжести инфекции, чувствительности возбудителя к различным антимикробным лекарственным средствам, эффективности различных лекарственных средств в отношении инфекции и также необходимо учитывать все факторы, изложенные в разделе «Меры предосторожности».

Показания:

- брюшной тиф (*Salmonella typhi*);
- паратиф А и В;
- сепсис, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный гемофильной палочкой (особенно при резистентности к ампициллину);
- гнойный бактериальный менингит;
- риккетсиозы.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 минут до еды (при развитии тошноты и рвоты – через 1 ч после еды).

Разовая доза для взрослых – 250-500 мг, суточная – 2000 мг. При тяжелых формах инфекций (в т.ч. при брюшном тифе, перитоните) в условиях стационара возможно повышение дозы до 3000-4000 мг/сутки под строгим врачебным контролем и наблюдением за состоянием крови и функции почек. Суточную дозу делят на 3-4 приема.

Разовая доза для детей. Данная лекарственная форма не обеспечивает возможность дозирования детям младше 8 лет. У детей старше 8 лет – по 250 мг 3-4 раза в сутки. Превышение указанных доз недопустимо.

Средняя продолжительность лечения – 7-10 дней. При хорошей переносимости лекарственного средства курс лечения по показаниям (тяжелые формы заболевания, инфекции с рецидивирующим течением) может быть продлен до 2 недель. Повторные курсы лечения не рекомендуются.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, глоссит, стоматит, дисбактериоз (подавление нормальной микрофлоры), энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения; редко – апластическая анемия, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, периферический неврит, неврит зрительного нерва, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение остроты зрения и слуха, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: вторичная грибковая инфекция; пароксизмальная ночная гемоглобинурия; реакция Яриша-Герксгеймера, обусловленная бактериолизом и выделением эндотоксина; коллапс (у детей до 1 года), «Серый синдром»: токсические реакции, в том числе летальные случаи описаны у новорожденных и детей до 3-х месяцев; признаки и симптомы, связанные с этими реакциями были названы «серым синдромом». Так же были описаны случаи «серого синдрома» у детей, рожденных матерью, принимавшей хлорамфеникол во время беременности. «Серый синдром новорожденных» проявляется 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%.

Противопоказания

Гиперчувствительность к Левомецитину, заболевания органов кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, выраженные нарушения функции почек и печени, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, беременность, период лактации (обязателен отказ от грудного вскармливания), дети до 6 лет. Недопустимо использование препарата при тривиальных инфекциях, простудных заболеваниях, гриппе, инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, для профилактики бактериальных инфекций.

Передозировка

Токсическими считаются уровни Левомецитина выше 25 мкг/мл.

Симптомы: токсичность проявляется серьезными гемопозитическими эффектами. Такими как апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения; увеличение уровня сывороточного железа; тошнота, рвота, диарея, развитие «серого синдрома» (кардиоваскулярный синдром) у недоношенных и новорожденных при лечении высокими дозами (причиной развития является накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард) – голубовато-серый цвет кожи, пониженная температура тела, неритмичное дыхание, отсутствие реакций, сердечно-сосудистая недостаточность. 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: в случае серьезной передозировки препарата рекомендуется использование активированного угля, гемоперфузии. При массивной передозировке – обсудить вопрос о заменном переливании крови.

Меры предосторожности

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

Левомецитин необходимо с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушением функции печени, почек, склонностью к

аллергическим реакциям, а также пациентам ранее получавшим цитостатическую или лучевую терапию.

Применение во время беременности и в период лактации. Адекватные, хорошо контролируемые исследования по применению лекарственного средства в период беременности не проводились. Известно, что хлорамфеникол проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Из-за возможности развития тяжелых побочных реакций у ребенка во время приема лекарственного средства грудное вскармливание необходимо прекратить. У новорожденного существует опасность развития «серого синдрома». Были описаны случаи «серого синдрома» у новорожденных, матери которых получали левомицетин в течение беременности. Чаще всего симптомы появлялись после 3-4 дневной терапии левомицетином беременных или рожениц в течение первых 48 часов 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 Левомицетина.

Прекращение терапии при ранних признаках приводит к обратному развитию процесса до полного выздоровления.

Не рекомендуется применение лекарственного средства в период активной иммунизации.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

Clostridium difficile ассоциированная диарея (CDAD) возникает при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе Левомицетина и может варьироваться по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными агентами изменяет нормальную флору толстой кишки, приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

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

В случае возникновения подозрения либо непосредственного выявления CDAD прием антибактериальных средств должен быть прекращён, за исключением тех антибиотиков, которые будут направлены на эрадикацию *C. Dificile*.

Исходя из клинических показаний должен быть назначен прием жидкостей и электролитов, белковых добавок, антибиотиков против *C. Dificile*, проведена хирургическая оценка.

По возможности необходимо избегать повторных курсов лечения Левомицетином.

Лечение не следует продолжать более того времени, которое необходимо для полного выздоровления либо для предупреждения возникновения рецидива заболевания.

У пациентов с нарушениями функции печени или почек при приеме рекомендуемых доз в крови может наблюдаться повышенная концентрация. Поэтому дозу для таких пациентов следует корректировать и контролировать концентрацию в крови через определенные промежутки времени.

Использование этого антибиотика, как и других антибиотиков, может привести к чрезмерному росту нечувствительных организмов, включая грибы. Если инфекции,

вызванные нечувствительными организмами, появляются во время терапии, должны быть приняты соответствующие меры.

Патологические изменения крови

Известно, что после введения Левомецитина возникают серьезные и фатальные патологические изменения крови (апластическая анемия, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения). Кроме того, были зарегистрированы случаи апластической анемии, связанной с приемом Левомецитина, которая впоследствии перерастала в лейкемию. Патологические изменения крови происходят как после краткосрочной, так и длительной терапии данным лекарственным средством. Левомецитин не должен применяться в тех случаях, когда есть возможность использования других лекарственных средств с такой же либо большей эффективностью. Левомецитин не следует использовать в лечении тривиальных инфекций или при простуде, гриппе, инфекций горла, или в качестве профилактического средства для предотвращения бактериальных инфекций.

Во время лечения лекарственным средством необходимо контролировать показатели крови. Они позволяют обнаружить ранние изменения периферической крови, такие как лейкопения, ретикулоцитопения или гранулоцитопения, прежде чем они станут необратимыми. Однако данные показатели не позволяют выявить депрессию костного мозга до развития апластической анемии. Для облегчения соответствующих исследований и наблюдения во время терапии, желательно, чтобы пациент был госпитализирован.

Лабораторные тесты.

Во время лечения Левомецитином каждые два дня необходимо проводить периодические исследования крови. Прием лекарственного средства следует прекратить при появлении ретикулоцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, анемии или любого другого изменения крови, связанного с приемом Левомецитина. Тем не менее проведение данных исследований не исключает возможного появления необратимой депрессии костного мозга в дальнейшем.

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. Существуют данные о клиническом применении Левомецитина, не выявившие различий в реакциях у пожилых и молодых пациентов. Дозы для данной группы пациентов следует назначать с осторожностью, начиная с нижней границы диапазона, принимая во внимание возможное снижение почечной, печеночной и сердечной функции, а также сопутствующие заболевания либо прием других лекарственных средств. Основным путем выведения Левомецитина являются почки, поэтому риск возникновения токсических реакций при нарушении почечной функции возрастает. А в связи с тем, что у пациентов пожилого возраста функция почек вероятнее всего снижена, то во время лечения данным лекарственным средством следует периодически контролировать функцию почек.

Применение в педиатрии. Левомецитин не следует применять в терапии у недоношенных и доношенных новорожденных и младенцев во избежание появления токсичного «серого синдрома». Из-за незрелости обменных процессов у новорожденных и младенцев, возможно чрезмерное повышение концентрации лекарственного средства в крови.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими 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 ингибирует ферментную систему цитохрома P450, поэтому при одновременном применении с противоэпилептическими препаратами (фенобарбиталом, фенитоином), непрямые антикоагулянтами (дикумарином, варфарином) отмечается

ослабление метаболизма этих препаратов, замедление выведения, повышение их концентрации в плазме крови и повышение их токсичности. При одновременном применении Левомецетина с толбутамидом (бутамидом) и хлорпропамидом их гипогликемический эффект может усиливаться (в связи с угнетением метаболизма в печени и повышением их концентрации), что требует коррекции доз.

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

При одновременном применении с парацетамолом может наблюдаться удлинение периода полувыведения хлорамфеникола.

При одновременном применении с фенитоином концентрация хлорамфеникола в плазме крови может изменяться.

При одновременном применении с хлорамфениколом возможно повышение уровня циклоспорина в плазме крови, необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина.

Одновременное применение с хлорамфениколом удлиняет период полувыведения циклофосфамида.

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

Левомецетин снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов. При одновременном применении хлорамфеникола с макролидами (эритромицин, олеандомицином, клиндамицин), линкозамидами (линкомицин), полиеновыми антибиотиками (нистатин, леворин) отмечается взаимное ослабление противомикробного действия за счет того, что хлорамфеникол может вытеснять эти препараты из связанного состояния или препятствовать их связыванию с 50S субъединицей бактериальных рибосом.

Поэтому следует избегать их одновременного применения.

Одновременное применение с циклосерином усиливает нейротоксичность хлорамфеникола.

Лекарственные средства, подавляющие кроветворение или лучевая терапия при одновременном применении с хлорамфениколом могут усилить угнетающее действие на костный мозг и тяжесть его проявлений. Левомецетин противопоказан пациентам, принимающим препараты, способные подавлять функцию костного мозга. К ним относятся: карбамазепин, сульфамиды, бутадиион, пеницилламин, цитостатики, циметидин, ристомицин, антипсихотические препараты (включая клозапин и особенно нейролептики пролонгированного действия), прокаинамид, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, пропильтиоурацил.

При одновременном применении с витамином B12, препаратами железа, фолиевой кислотой левомецетин может снижать эффективность этих препаратов.

Одновременное применение левомецетина и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов может привести к снижению надежности контрацепции.

При одновременном применении этанола возможно развитие дисульфирамоподобной реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, судороги).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке.

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

Упаковка для стационаров: по 150 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в коробке из картона.

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

