

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.04.2020 № 224

Реєстраційне посвідчення
№ 11A/3470/01/01

11A/3470/01/02

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 вкраплень 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

ОРИГІНАЛ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

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, грибові 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 подовжити тривалість дії алфентанілу.

Хлорамфенікол пригнічує ферментну систему цитохрому Р450, 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

10

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, рефлексорний 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу

Handwritten signature

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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

41

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 продовження 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

а

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-Герксгайма (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.

Дата останнього перегляду.

