

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01B A01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування тяжких анаеробних інфекцій (абсцес мозку) та інфекцій черевної порожнини (гнійний перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів), де збудниками часто є *Bacteroides fragilis*.

Лікування менінгококової інфекції, бактеріального менінгіту, як емпірично так і тоді, коли відомо, що збудниками є чутливі мікроорганізми, такі як *Haemophilus influenzae*.

Хлорамфенікол показаний також при лікуванні хламідіозу, бруцельозу, риккетсіозних інфекцій, таких як висипний тиф, ерліхіоз, трахома і плямиста лихоманка Скелястих гір.

До бактеріальних інфекцій, при лікуванні яких хлорамфенікол може бути застосований у якості альтернативи іншим лікарським препаратам, належать серйозні шлунково-кишкові інфекції (у тому числі викликані *Salmonella enteritis*, *Yersinia enteritis*, *Shigella spp.*), черевний тиф, паратифи, гнійна ранова інфекція, пахова лімфогранульома, тяжкі інфекції, спричинені *Haemophilus influenzae*, туляремія (особливо при підозрі на менінгіт).

Хлорамфенікол широко застосовується для лікування гнійного отиту.

Противоказання.

Підвищена чутливість до хлорамфеніколу, інших амфеніколів і/або інших компонентів препарату; захворювання крові, пригнічення кровотворення; захворювання шкіри (псоріаз, екзема, грибкові ураження); вагітність та період годування груддю; гострі респіраторні захворювання, ангіна; виражені порушення функції печінки і/або нирок; дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; порфірія.

Недопустиме безконтрольне застосування Левоміцетину-Дарниця та застосування його з профілактичною метою при легких формах інфекційних процесів, особливо дітям.

Спосіб застосування та дози.

Левоміцетин-Дарниця застосовують внутрішньо за 30 хвилин до їди.

Дорослі препарат приймають по 250-500 мг 3-4 рази на день. Добова доза – 2000 мг. В особливо тяжких випадках Левоміцетин-Дарниця можна застосовувати перорально в дозі до 4000 мг (максимальна добова доза для дорослих) на добу під суворим контролем стану крові та функції печінки та нирок. Добову дозу розподіляють на 3-4 прийоми.

Разова доза препарату для дітей віком від 3 до 8 років становить 10 мг/кг маси тіла, для дітей старше 8 років – 250 мг. Кратність прийому – 3-4 рази на добу.

Курс лікування Левоміцетином-Дарниця становить 7-10 днів. За показаннями за умови доброї переносимості та відсутності змін у кровотворній системі можливе продовження курсу лікування до 2-х

Побічні реакції.

Найбільш важкими побічними реакціями є: апластична анемія, пригнічення діяльності кісткового мозку та «сірий синдром».

Також спостерігається розвиток побічних реакцій з боку наступних органів та систем.

Неврологічні порушення: психомоторні розлади, депресія, делірій, сплутаність свідомості, периферичний неврит, неврит зорового нерва, зорові та слухові галюцинації, зниження гостроти зору та слуху, порушення відчуття смаку, головний біль, енцефалопатія.

Шлунково-кишкові розлади: диспепсія, здуття живота, нудота, блювання (імовірність розвитку знижується при прийманні через 1 годину після їди), діарея, подразнення слизової оболонки порожнини рота та зіва, дерматит (у т. ч. періанальний дерматит), пригнічення мікрофлори кишечника, дисбактеріоз, ентероколіт, стоматит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки.

З боку органів кровотворення: пригнічення кісткового мозку, ретикулоцитопенія, зменшення рівня гемоглобіну в крові, анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еритроцитопенія, панцитопенія; рідко – апластична анемія, гіпопластична анемія, агранулоцитоз, цитоплазматична вакуолізація ранніх еритроцитарних форм.

Алергічні реакції: шкірний висип, пропасниця, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілаксія.

Інші: гіпертермія, вторинна грибкова інфекція, реакція бактеріолізу (реакція Яриша-Герксгеймера), колапс (у дітей).

Передозування.

Симптомами передозування є «сірий синдром» (кардіоваскулярний синдром у дітей раннього віку), при відносному передозуванні (причиною розвитку є накопичення левоміцетину, обумовлене незрілістю ферментів печінки, і його пряма токсична дія на міокард) – блакитно-сірий колір шкіри, знижена температура тіла, неритмічне дихання, зниження нервових реакцій, серцево-судинна недостатність, циркуляторний колапс, ацидоз, пригнічення міокардіальної провідності, кома та летальний кінець. «Сірий синдром» також може спостерігатися у пацієнтів з порушенням функції печінки та нирок і є наслідком кумуляції препарату. «Сірий синдром» проявляється при концентрації хлорамфеніколу у плазмі крові понад 50 мкг/мл.

Лікування. Промивання шлунка, прийом сольового проносного, активованого вугілля, висока очищувальна клізма. У тяжких випадках – симптоматична терапія, гемосорбція.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Використання хлорамфеніколу протипоказано у період вагітності. Під час лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Діти. Препарат у даній лікарській формі застосовують для лікування дітей віком старше 3 років.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати тільки під наглядом лікаря.

Хлорамфенікол може призвести до серйозного пригнічення функції кісткового мозку, яка може викликати розвиток агранулоцитозу, тромбоцитопенічної пурпури або апластичної анемії. Ці наслідки з боку кровотворної системи, як правило, пов'язані з високою дозою, тривалим застосуванням або повторними курсами, але вони можуть виникнути і при вживанні порівняно низьких доз. Хлорамфенікол не можна призначати пацієнтам з уже існуючим пригніченням функції кісткового мозку або дискразією крові. Слід уникати застосування хлорамфеніколу з іншими лікарськими засобами, які можуть викликати пригнічення функції кісткового мозку. Для підвищення безпеки лікування препаратом слід, якщо це можливо, проводити моніторинг його концентрації в сироватці крові. Терапевтичний діапазон становить 5-15 мкг/мл. Моніторинг особливо необхідний для пацієнтів із захворюваннями печінки, а також пацієнтам літнього віку, хворим із захворюванням нирок та особам, які одержують інші препарати, з якими хлорамфенікол може взаємодіяти.

При застосуванні препарату необхідно проводити контроль картини крові. Дані щодо будь-якого

шкідливого впливу на елементи крові є вказівкою негайно припинити терапію препаратом.

Попереднє лікування цитостатиками або променева терапія можуть призводити до накопичення хлорамфеніколу в організмі та розвитку токсичних реакцій у вигляді пригнічення кісткового мозку, порушення функції печінки.

Зменшені дози слід призначати пацієнтам з печінковою недостатністю.

Надмірна концентрація хлорамфеніколу в плазмі крові може також виникати після застосування звичайної дози у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю: слід зменшити дозу препарату або збільшити інтервал між прийомами.

Хлорамфенікол не можна застосовувати при лікуванні легких інфекцій або з метою профілактики, а також при будь-яких інфекціях, для яких доступні менш токсичні антибіотики. Також слід уникати повторних курсів і пролонгації лікування.

З обережністю застосовувати при серцево-судинних захворюваннях та схильності до алергічних реакцій. Застосування хлорамфеніколу призводить до збільшення частоти мікробних інфекцій порожнини рота, уповільнення процесів загоєння та кровоточивості ясен, що може бути проявом мієлотоксичності. Стоматологічні втручання треба по змозі завершити до початку лікування препаратом.

Призначення хлорамфеніколу може провокувати гострі приступи порфірії. Препарат є небезпечним для застосування пацієнтам з порфірією.

Хлорамфенікол може впливати на розвиток імунної відповіді, його не можна призначати при проведенні активної імунізації.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

З обережністю слід застосовувати препарат особам, які займаються видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хлорамфенікол пригнічує ферментну систему цитохрому P450, тому при одночасному його застосуванні з *протипілептичними препаратами (фенобарбіталом, фенітоїном), непрямими антикоагулянтами (дикумарином, варфарином)* відзначається ослаблення метаболізму цих препаратів, уповільнення виведення, підвищення їхньої концентрації в плазмі та підвищення їх токсичності.

Пероральні гіпоглікемічні препарати (хлорпропамід, толбутамід). При застосуванні з хлорамфеніколом відзначається посилення дії пероральних гіпоглікемічних препаратів (за рахунок пригнічення метаболізму в печінці та підвищення їхньої концентрації в плазмі крові).

Фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин – знижують концентрацію хлорамфеніколу в плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму в печінці.

При одночасному застосуванні з парацетамолом може спостерігатися подовження періоду напіввиведення хлорамфеніколу.

Фенітоїн. При одночасному застосуванні може спостерігатися як зниження, так і підвищення концентрацію хлорамфеніколу в плазмі крові.

Циклоспорин – при одночасному застосуванні з хлорамфеніколом може спостерігатися підвищення рівня циклоспорину в плазмі, необхідно проводити моніторинг концентрації циклоспорину.

Циклофосфамід – одночасне застосування подовжує період напіввиведення циклофосфаміду з 7,5 до 11,5 години.

Такролімус – при одночасному застосуванні з хлорамфеніколом може спостерігатися підвищення рівня такролімусу в плазмі. При одночасному застосуванні дозу такролімусу необхідно коригувати.

Левоміцетин знижує антибактеріальний ефект *пеніцилінів і цефалоспоринів.*

Макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, кліндаміцин), лінкозаміди (лінкоміцин), полієнові антибіотики (ністатин, леворин) – при одночасному застосуванні хлорамфеніколу з цими препаратами 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.

Циклосерин – одночасне застосування підсилює нейротоксичність хлорамфеніколу.

Лікарські засоби, що пригнічують кровотворення (сульфаніламід, цитостатики, циметидин, ристоміцин) – одночасне застосування може підвищити ризик пригнічення діяльності кісткового мозку і тяжкість його проявів.

Естрогеномісні пероральні контрацептиви, препарати заліза, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну – хлорамфенікол може знижувати ефективність цих препаратів.

Етанол – при одночасному прийомі етанолу можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції (гіперемія шкірних покривів, тахікардія, нудота, блювання, рефлекторний кашель, судоми).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хлорамфенікол є антибіотиком з широким спектром дії відносно грампозитивних і грам-негативних бактерій, а також деяких інших мікроорганізмів. Ефективний відносно штамів бактерій, стійких до пеніциліну, тетрациклінів, сульфаниламідів. Дія препарату пов'язана з порушенням процесу синтезу білка в мікробній клітині на стадії переносу амінокислот т-РНК на рибосоми. Хлорамфенікол спричиняє головним чином бактеріостатичну дію на патогенні мікроорганізми, хоча вона може бути бактерицидною відносно деяких мікроорганізмів, включаючи *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* та *Streptococcus pneumoniae*, при більш високих концентраціях.

Спектр активності. Хлорамфенікол активний проти багатьох видів бактерій.

Грампозитивні мікроорганізми, включаючи *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* та анаероби, такі як *Peptococcus* і *Peptostreptococcus* spp., є зазвичай чутливими до хлорамфеніколу. Проте грампозитивні коки, в тому числі такі, як стафілококи *Staphylococcus epidermidis* і деякі штами *Staphylococcus aureus* і стрептококи, наприклад, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* та *viridans*, метицилін-резистентні стафілококи та *Enterococcus faecalis* зазвичай виявлялись стійкими до хлорамфеніколу.

Грамнегативні коки, такі як *Neisseria meningitidis* і *Neisseria gonorrhoeae*, як правило, дуже чутливі до препарату, як і *Haemophilus influenzae* та ряд інших грамнегативних бактерій, включаючи *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Pasteurella* та *Vibrio* spp. *Enterobacteriaceae* розрізняються за своєю чутливістю, багато штамів виявили придбану резистентність, однак *Escherichia coli* і штами *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* та *Yersinia* spp. чутливі до хлорамфеніколу.

Багато штамів *Enterobacter*, індол-позитивних *Proteus* та *Serratia* spp. стійкі, або в кращому разі помірно чутливі до хлорамфеніколу. *Pseudomonas aeruginosa* незмінно є стійким, хоча *Burkholderia* (раніше *Pseudomonas*) spp. можуть бути чутливими. Деякі грамнегативні анаероби (*Bacteroides fragilis*, *Veillonella* та *Fusobacterium* spp.) чутливі або помірно чутливі до препарату.

Інші чутливі до хлорамфеніколу мікроорганізми: *Actinomyces* spp., *Leptospira* spp., спірохети.

Такі мікроорганізми, як *Treponema pallidum*, *Chlamydiae*, *Mycoplasma* spp. і *Rickettsia* spp., *Nocardia* spp. стійкі до дії препарату.

Хлорамфенікол неефективний по відношенню до грибів, найпростіших і вірусів.

Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно.

Фармакокінетика.

Хлорамфенікол при прийомі внутрішньо легко засвоюється. Концентрація в крові 10 мкг/мл або більше може бути досягнута приблизно через 1 або 2 години після одноразового перорального прийому у дозі 1 г, а концентрація в крові приблизно 18,5 мкг/мл визначалась після прийому кількох доз 1 г препарату. Хлорамфеніколу пальмітат при прийомі внутрішньо гідролізується до всмоктування в травному тракті до хлорамфеніколу і натрію сукцинату; такий гідроліз може бути неповним у новонароджених та немовлят, що сприяє непостійній фармакокінетиці препарату у цій віковій групі. Хлорамфенікол легко потрапляє в тканини і рідини тіла, потрапляє у спинномозкову рідину, створюючи концентрації близько 50 % від тих, що існують у крові (навіть при відсутності запалення мозкових оболонок), він дифундує через плаценту, потрапляє в грудне молоко, та у водну і склоподібну рідину очей. Приблизно до 60 % прийнятої дози препарату зв'язується з білками плазми крові. Період напіввиведення хлорамфеніколу знаходиться у межах від 1,5 до 4 годин; період напіввиведення є більш тривалим у хворих із тяжкою печінковою недостатністю, а також набагато більший у новонароджених. Ниркова недостатність має порівняно невеликий вплив на період

напіввиведення діючої речовини препарату завдяки його інтенсивному метаболізму, але може призвести до накопичення неактивних метаболітів. Хлорамфенікол виділяється в основному з сечею, але тільки 5-10 % від пероральної дози – у незмінному вигляді; решта інактивується в печінці, в основному шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. Близько 3 % виділяється в жовч. Однак, більша частина поглинається і лише близько 1 %, в основному в неактивній формі, виділяється з фекаліями. Абсорбція, метаболізм і виведення хлорамфеніколу схильні до значних міжособистих варіацій, особливо у немовлят і дітей, що робить необхідним моніторинг концентрації у плазмі крові для визначення фармакокінетики у даного пацієнта.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з рискою та фаскою.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С 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. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.