

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Chloramphenicol VUAB 1 g prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje chloramphenicolum 1 g (jako chloramphenicoli natrii succinas 1,38 g).

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje přibližně chloramphenicolum 67 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok

Popis přípravku: bílý až slabě nažloutlý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Břišní tyfus a paratyfus, salmonelózy se septickým průběhem, meningitidy, epiglottitidy, pertusse a parapertusse, závažné infekce s výskytem aerobní a anaerobní flóry (plicní, abdominální, gynekologické ap.) a ostatní infekce, jejichž infekční původce je citlivý pouze na chloramfenikol.

Chloramfenikol může být používán pouze u závažných infekcí, na které jsou méně potenciálně nebezpečné léky neúčinné nebo jsou kontraindikované (viz body 4.4. a 5.1.).

Je nutné vzít v úvahu oficiální pokyny ke správnému používání antibakteriálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Intravenózní podání.

Dávkování závisí na závažnosti infekce. Doporučené standardní dávky:

U dospělých je obvyklá denní dávka při výhradně parenterálním podání 1 g (vyjádřeno v hodnotách chloramfenikolové báze), každých 6 – 8 hodin.

Starší pacienti: Starším pacientům s normální jaterní a ledvinnou funkcí se podává obvyklá dávka pro dospělé.

Pediatrická populace

Děti: Dětem se podává 50 mg/kg chloramfenikolu denně v rozdělených dávkách každých 6 hodin (tato dávka nesmí být překročena). Pacienty je nutné kontrolovat z hlediska výskytu známek toxicity.

Novorozenci a předčasně narozené děti: 25 mg/kg denně v rozdělených dávkách. U novorozenců, pokud by podávání bylo nevyhnutelné, se doporučuje monitorování plazmatické koncentrace, která má být udržována mezi 15 a 25 mg/l.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin: Dávkování chloramfenikolu musí být dostatečně sníženo a současně se provádí průběžná kontrola jaterních a ledvinných funkcí.

Ve výjimečných případech, jako je septikemie nebo meningitida, mohou být podány dávky až do 100 mg/kg/den. Tyto vysoké dávky musejí být sníženy ihned, jakmile je to klinicky indikováno.

K prevenci relapsů musí léčba pokračovat po návratu tělesné teploty k normálu 4 dny u riketsiových infekcí a 8 – 10 dnů u tyfoidní horečky.

Náhrada intravenózně podávaného chloramfenikolu za jiné vhodné perorálně podávané antibiotikum musí být provedena co nejdříve.

Způsob podání

Roztok se aplikuje intravenózně (používá se roztok připravený zředěním obsahu lahvičky 15 ml vody na injekci); vhodnou formou aplikace je intravenózní infuze.

Pokud není intravenózní aplikace možná, je možné přípravek podat intramuskulárně, ale absorpce bude pomalá a nepředvídatelná.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Chloramfenikol smí být podáván pouze pod dohledem lékaře.

Chloramfenikol není vhodný k sanaci nosičů salmonely.

Chloramfenikol nesmí být používán při léčbě infekcí, které jsou citlivé na méně toxická antibiotika, není určen k profylaktickému podání. Má být vyhrazen pro případy, ve kterých nelze použít jiné, méně toxické antibiotikum.

Chloramfenikol může závažně utlumit kostní dřeň a tak způsobit agranulocytózu, trombocytopenickou purpuru nebo aplastickou anémii. Tyto účinky na hemopoetický systém jsou obvykle spojeny s vysokými dávkami, prodlouženým podáváním nebo opakovaným podáváním, ale mohou se objevit i u relativně nízkých dávek.

Při prodloužené nebo opakované léčbě je doporučeno provádět krevní testy. Průkaz škodlivého účinku na krevní tělíska je indikací k okamžitému ukončení léčby.

Pokud je to možné, opakovanému podávání chloramfenikolu má být zabráněno.

Vzhledem k toxické povaze chloramfenikolu je důležité sledovat sérové hladiny antibiotika u novorozenců, nedonošených dětí, u starších pacientů, u pacientů s ledvinným nebo jaterním onemocněním a u pacientů současně užívajících léky, které mohou s chloramfenikolem interagovat.

Při léčbě chloramfenikolem může dojít k přemnožení necitlivého *Clostridium difficile* a tak může dojít ke vzniku závažného průjmu.

Při léčbě chloramfenikolem může dojít k přemnožení necitlivých mikroorganismů, včetně hub.

Chloramfenikol určený pro injekční aplikaci je neúčinný při lokální aplikaci. Účinná složka se z něho odštěpuje teprve účinkem jaterních enzymů. K lokální aplikaci je tedy třeba použít výhradně neesterifikovaného chloramfenikolu; pokud je lokální léčba nezbytná, má být vždy provázena i celkovou terapií chloramfenikolem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace chloramfenikolu s baktericidními antimikrobiálními léčivy (peniciliny, cefalosporiny, makrolidová antibiotika) může mít antagonistický účinek, pro léčbu je tento postup nevhodný.

Po dobu léčby chloramfenikolem nelze podávat aminofenazon, karbimazol a jiné látky tlumící činnost kostní dřene.

Inhibicí mikrozomálních enzymů zpomaluje chloramfenikol biodegradaci, a tím prodlužuje účinek fenytoinu, některých perorálních antidiabetik (tolbutamid, chlorpropamid) a nepřímých antikoagulancí (warfarin, dikumarol). Při současné léčbě může být nezbytná úprava jejich dávkování.

Fenobarbital a rifampicin mohou díky indukci jaterních enzymů zvýšit metabolizaci chloramfenikolu.

Chloramfenikol zvyšuje plazmatické hladiny takrolimu. Je to způsobeno pravděpodobně inhibicí metabolismu takrolimu. V případě souběžného podávání je třeba monitorovat plazmatické hladiny takrolimu a v případě potřeby upravit jeho dávkování.

Paracetamol zpomaluje detoxikaci a prodlužuje biologický poločas chloramfenikolu.

Chloramfenikol snižuje účinnost cyklofosfamidu a zvyšuje účinnost methotrexátu. Vyvolává intoleranci alkoholu. Snižuje účinek preparátů železa, vitamínu B₁₂ a kyseliny listové na krvetvorbu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Reprodukční studie chloramfenikolu na zvířatech nebyly provedeny. Nejsou k dispozici adekvátní kontrolované studie zaručující bezpečnost chloramfenikolu podávaného v těhotenství. Není známo, zda chloramfenikol může při podávání v těhotenství způsobit poškození plodu. Perorálně podaný chloramfenikol prochází placentární bariérou. Vzhledem k potenciálnímu toxickému účinku na plod (viz bod 4.8. gray syndrom), smí být chloramfenikol podán těhotné ženě pouze tehdy, pokud možný přínos léčby převáží možné riziko pro plod.

Kojení:

Perorálně podaný chloramfenikol přechází do mateřského mléka. Kojící ženě nemá být podáván chloramfenikol, a to zejména pokud kojí nedonošené dítě nebo novorozence v prvních týdnech života. Chloramfenikol lze podávat kojící ženě pouze výjimečně v nezbytných případech po zhodnocení všech přínosů a rizik, kdy není možné podat bezpečnější antibiotikum. V takovém případě je nutné dítě monitorovat kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků. U kojenců, jejichž matky užívaly 1-3 g chloramfenikolu perorálně denně, byly velmi často pozorovány potíže jako špatné sání mléka, usínání u prsu, zvracení po kojení, excesivní plynatost a břišní distenze. Výskyt potíží se zvyšoval s dávkou – při dávce 3g/den byly potíže pozorovány téměř u všech kojenečích dětí. Také je třeba pamatovat na riziko idiosynkratické aplastické anemie, i když dosud u kojenečích dětí nebyla pozorována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neznámé. Není relevantní. Přípravek se podává hospitalizovaným pacientům.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se vyskytují asi u 10 % pacientů. Pro stanovení četnosti výskytu nejsou k dispozici dostatečné údaje z klinických studií.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří:

Poruchy krve a lymfatického systému:

- reverzibilní útlum činnosti kostní dřeně s retikulocytopenií, leukopenií, trombocytopenií a poklesem hematokritu; tato forma poruchy krvetvorby je závislá na dávce, vyskytuje se během léčby nebo i po ní a během 10 - 20 dnů po ukončení terapie se stav normalizuje.
- ireverzibilní progresivní aplastická anemie. Vznik této formy poruchy krvetvorby je nezávislý na dávce. Projevuje se za 2-4 měsíce, případně i mnohem později po ukončení terapie chloramfenikolem a může končit fatálně. Hlavní příčina je pravděpodobně v imunologických změnách v organizmu především při opakované (včetně lokální) léčbě chloramfenikolem.
- gray syndrom (šedá cyanóza) u novorozenců, zvláště nedonošených, při němž dochází ke kompetici kyslíku chloramfenikolem v molekule hemoglobinu. Příčinou je nedostatečná schopnost jater konjugovat chloramfenikol s kyselinou glukuronovou a dále se zde uplatňuje nevyzrálost tubulárního epitelu ledvin.

Další nežádoucí účinky (četnost výskytu nelze stanovit):

Poruchy krve a lymfatického systému:

Granulocytopenie, hypoplastická anemie, pancytopenie, trombocytopenie; riziko hemolytické anemie u osob s nedostatkem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, paroxysmální noční hemoglobinurie.

Poruchy nervového systému:

Zmatenost, delirium, deprese, bolest hlavy, periferní neuritida, neuritida n. optici a n. vestibulocochleris, (Poškození zraku bývá většinou reverzibilní při brzkém vysazení přípravku, ale bylo pozorováno i ireverzibilní poškození zraku a slepota.)

Po rychlém intravenózním podání mohou pacienti pociťovat intenzivní hořkou chuť.

Gastrointestinální poruchy:

Nauzea, zvracení, průjem; stomatitida a zánět jazyka, enterokolitida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Horečka.

Po podání vyšších dávek (např. při léčbě tyfu) může vzniknout Jarisch- Herxheimerova reakce (endotoxinová reakce).

U dystrofií může dojít při dlouhodobém podávání ke krvácivým projevům z útlumu bakteriální střevní flóry produkující vitamin K.

Poruchy imunitního systému:

Vyrážka, angioedém, anafylaktické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování chloramfenikolem. Riziko předávkování existuje hlavně u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin. Důsledkem zvýšené hladiny chloramfenikolu v krvi je projev útlumu kostní dřeně. Vznik této formy poruchy krvetvorby je nezávislý na dávce a projevuje se za 2-4 měsíce po ukončení terapie chloramfenikolem.

Při předávkování je doporučena celková podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, amfenikoly

ATC kód: J01BA01

Mechanismus účinku

Chloramfenikol je syntetické širokospektré antibiotikum, jehož použití je vyhrazeno pouze pro těžké infekce vyvolané citlivými mikroby, které nelze léčit jinými, méně toxickými antibiotiky.

Chloramfenikol patří mezi amfenikoly, je to vysoce lipofilní látka pronikající do buňky pasivní difúzí. Chloramfenikol inhibuje peptidyltransferázu u prokaryot. Peptidyltransferáza je součástí velké 50S podjednotky ribozomu a uplatňuje se při biosyntéze bílkovin. Je to enzym katalyzující vznik peptidové vazby při translaci.

Chloramfenikol je velmi dobře účinný na salmonely, yersinie, hemofily, bordetely, gonokoky, meningokoky a anaerobní mikroorganismy; dobře citlivé jsou i brucely, francisely, leptospiry a treponemy, korynebakteria, listerie, bacil anthraxu, aktinomyceety, mykoplazmat a chlamydie a rickettsie. Dále je na chloramfenikol citlivá i většina (60-80 % kmenů) gramnegativních tyčinek (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Shigella* aj.) a enterokoků.

I když jsou streptokoky a pneumokoky na chloramfenikol velmi dobře citlivé, dává se přednost penicilinovým přípravkům. Stafylokoky jsou na chloramfenikol rovněž většinou citlivé (asi 70 % kmenů), ale lepších terapeutických výsledků lze obvykle dosáhnout protistafylokokovými antibiotiky. Rezistentní jsou většinou indolpozitivní kmeny *Protea*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* a *Mykobakteria*.

Mechanismus rezistence

U chloramfenikolu se uplatňují 3 mechanismy rezistence:

- mutace 50S ribozomální podjednotky

- změna permeability membrány
- rezistence závislá na přítomnosti R faktoru kódujícího acetyl-CoA transferázu inaktivující chloramfenikol.

Hraniční hodnoty

<u>Vztahující se k druhu</u>	<u>Hraniční hodnoty MIC (dle EUCAST)</u> (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/8
Pseudomonas	N
Acinetobacter	N
Staphylococcus	8/8
Enterococcus	N
Streptococcus A,B,C,G	8/8
S. pneumoniae	8/8
Ostatní streptokoky	N
H. influenzae, M. catarrhalis	1/2
N. gonorrhoeae	N
N. meningitidis	2/4
Grampozitivní anaeroby	8/8
Gramnegativní anaeroby	8/8

N: Test citlivosti není doporučen, jelikož se u chloramfenikolu nepředpokládá léčba této infekce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po parenterálním podání je ester natrium-chloramfenikol-sukcinát hydrolyzován tkáňovými enzymy a uvolněný chloramfenikol vytváří hladiny zhruba stejně vysoké jako po podání stejné dávky per os. Chloramfenikol proniká do cerebrospinálního moku a měřitelné koncentrace jsou v bronchiálním sekretu, plicích, pleurální tekutině, ve žluči, peritoneu, v ascitu, ve slinách, mléku, očním moku a v kostech. Ve tkáních dosahuje zhruba 50% sérové koncentrace. Je vylučován močí, jen asi 5-15% chloramfenikolu se vylučuje v biologicky aktivní formě, zbytek se vylučuje ve formě glukuronidů; množství volného chloramfenikolu však postačí k vytvoření dostatečně účinných koncentrací v moči; během 8 hodin po podání se močí vyloučí 50-65% celkového podaného množství. Biologický poločas chloramfenikolu je 2,5-5 hodin, při anurii až 7 hodin, při jaterní insuficienci 5-13 hodin. Nedialyzuje se při hemodialýze ani při peritoneální dialýze. Účinná látka prochází placentární bariérou, koncentrace v pupečnickové krvi jsou poněkud nižší než v krvi matky. Přestupuje do mateřského mléka (možnost vzniku ikteru u kojenců).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie hodnotící kancerogenitu, mutagenicitu a ovlivnění fertility nebyly provedeny u zvířat ani u člověka.

Chloramfenikol se používá již od roku 1948 a dlouholetá celosvětová zkušenost překonala staré a neúplné informace z preklinických studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci vodou na injekci nebo 0,9% roztokem chloridu sodného byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Frakce, které nebyly během 24 hodin spotřebovány, musí být zlikvidovány. Preparované roztoky nesmí být sterilizovány parou.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci jsou uvedeny v bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička, pryžová zátka, hliníkový uzávěr s plastovým odtrhovacím víčkem, krabička.

Velikost balení: 1 lahvička o obsahu 1 g.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podávání intravenózní, příp. intramuskulární injekcí po zředění vodou na injekci nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na příslušný objem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VUAB Pharma a.s.
Vltavská 53
25263 Roztoky
tel : +420 220394504
fax: +420 220911036
e-mail: office@vuab.cz

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/125/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.2.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 8.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2023