

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Chloramphenicol VUAB 1 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,38 g sodnej soli chlórarnfenikol-sukcinátu, čo zodpovedá 1 g chlórarnfenikolu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,1 mmol (71,29 mg) sodíka. Pozri časť 4.4.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chloramphenicol VUAB 1 g je indikovaný dospelým a deťom, vrátane predčasne narodených novorodencov, na liečbu nasledujúcich infekcií:
Brušný týfus a paratýfus, salmonelózy so septickým priebehom, meningitídy, epiglotitídy, *pertussis* a *parapertussis*, závažné infekcie s výskytom aeróbnej a anaeróbnej flóry (pľúcna, abdominálna, gynekologické ap.) a ostatné infekcie, ktorých infekčný pôvodca je citlivý iba na chlórarnfenikol.

Chlórarnfenikol môže byť používaný len v liečbe závažných infekcií, na ktoré sú potenciálne menej nebezpečné lieky neúčinné alebo sú kontraindikované (pozri časť 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Intravenózne podanie.

Dávkovanie závisí od závažnosti infekcie. Odporúčané štandardné dávky:

Dospelí:

Odporúčaná denná dávka pri výhradne parenterálnom podaní je 1 g (vyjadrené v hodnotách chlórarnfenikolovej bázy), každých 6 – 8 hodín.

Starší pacienti:

Starším pacientom s normálnou funkciou pečene a obličiek sa podáva dávka odporúčaná pre dospelých.

Pediatrická populácia:

Deťom sa podáva denná dávka 50 mg/kg chlórampfenikolu rozdelená do dávok podávaných každých 6 hodín (táto denná dávka nesmie byť prekročená). Pacientov je nutné kontrolovať z hľadiska výskytu prejavov toxicity.

Novorodenci a predčasne narodené deti:

25 mg/kg denne rozdelených do dávok.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek:

Dávkovanie chlórampfenikolu musí byť znížené.

Vo výnimočných prípadoch, ako je septikémia alebo meningitída, môžu byť podané dávky až do 100 mg/kg/deň. Tieto vysoké dávky musia byť znížené hneď ako je to klinicky indikované.

Pre prevenciu relapsov musí liečba pokračovať po návrate telesnej teploty do normálu 4 dni v prípade rickettsiových infekcií a 8 – 10 dní v prípade tyfoidnej horúčky.

Náhrada intravenózne podávaného chlórampfenikolu za iné vhodné perorálne podávané antibiotikum má byť vykonaná čo najskôr.

Spôsob podávania

Roztok sa aplikuje intravenózne (používa sa roztok pripravený rekonštitúciou obsahu liekovky s 15 ml vody na injekcie), vhodnou formou aplikácie je intravenózna infúzia.

Chloramphenicol VUAB 1 g sa musí podávať len intravenózne. Bolo preukázané, že po intramuskulárnom podaní je neúčinný!

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo a/alebo predchádzajúce toxické reakcie na chlórampfenikol.
Chloramphenicol VUAB 1 g je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chlórampfenikol smie byť podávaný len pod dohľadom lekára.

Chlórampfenikol môže závažne tlmieť kostnú dreň, a tak spôsobiť agranulocytózu, trombocytopenickú purpuru alebo aplastickú anémiu. Tieto účinky na hemopoetický systém sú obvykle spojené s vysokými dávkami, predĺženým podávaním alebo opakovaným podávaním, ale môžu sa objaviť aj pri relatívne nízkych dávkach. Pozri časť 4.8.

Chlórampfenikol nesmie byť používaný v liečbe infekcií, ktoré sú citlivé na menej toxické antibiotiká, nie je určený na profylaktické podávanie. Má byť vyhradený pre prípady, v ktorých nie je možné použiť iné, menej toxické antibiotikum.

V predĺženej alebo opakovanej liečbe infekcií je odporúčané vykonávať krvné testy. Preukázanie škodlivého účinku na krvinky je indikáciou na okamžité ukončenie liečby.
Pokiaľ je to možné, má sa zabrániť opakovanému podávaniu chlórampfenikolu.

Vzhľadom k nebezpečenstvu možného rozvoja laktátovej acidózy, je potrebné kontrolovať hladinu laktátu.

Vzhľadom na toxickú povahu chlórámfenikolu je dôležité sledovať sérové hladiny antibiotika u novorodencov, predčasne narodených detí, u starších pacientov, u pacientov s ochorením obličiek alebo pečene a u pacientov súbežne používajúcich lieky, ktoré môžu s chlórámfenikolom interagovať.

Chlórámfenikol nie je vhodný na liečbu bacilonosičov salmonel.

Liečba chlórámfenikolom môže spôsobiť pseudomembranóznu kolitídu a ostatné ochorenia vyvolané toxínmi *Clostridium difficile*.

Pri liečbe chlórámfenikolom môže dôjsť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov, vrátane húb.

Chlórámfenikol vo forme chlórámfenikol-sukcinátu, ktorý je určený na injekčnú aplikáciu je neúčinný pri lokálnej aplikácii. Účinná zložka sa z neho uvoľňuje až účinkom pečeneých enzýmov. Na lokálnu aplikáciu teda treba použiť výhradne neesterifikovaný chlórámfenikol; pokiaľ je lokálna liečba nevyhnutná, má sa vždy uskutočniť spolu s celkovou terapiou chlórámfenikolom.

Pomocné látky

Sodík: Tento liek obsahuje 71,29 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia chlórámfenikolu s baktericídnymi antimikrobiálnymi liekmi (penicilíny, cefalosporíny, makrolidové antibiotiká) môže mať antagonický účinok, pre liečbu je tento postup nevhodný.

Počas liečby chlórámfenikolom sa nesmie podávať aminofenazón, karbimazol a látky tlmiace činnosť kostnej drene.

Inhibíciou mikrozomálnych enzýmov spomaľuje chlórámfenikol biodegradáciu, a tým predlžuje účinok fenytoínu, niektorých perorálnych antidiabetík (tolbutamid, chlórpropamid) a nepriamych antikoagulancií (warfarín, dikumarol). Pri súbežnej liečbe môže byť nevyhnutná úprava ich dávkovania.

Fenobarbital a rifampicín môžu vďaka indukcii pečeneých enzýmov zvýšiť metabolizáciu chlórámfenikolu.

Chlórámfenikol zvyšuje plazmatické hladiny takrolimu. Je to spôsobené pravdepodobne inhibíciou metabolizmu takrolimu. V prípade súbežného podávania je potrebné monitorovať plazmatické hladiny takrolimu a v prípade potreby upraviť jeho dávkovanie.

Paracetamol spomaľuje detoxikáciu a predlžuje biologický polčas chlórámfenikolu.

Chlórámfenikol znižuje účinnosť cyklofosfamidu a zvyšuje účinnosť metotrexátu. Vyvoláva intoleranciu alkoholu. Znižuje účinok preparátov železa, vitamínu B₁₂ a kyseliny listovej na krvotvorbu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii adekvátne kontrolované štúdie zaručujúce bezpečnosť chlórámfenikolu pri podávaní v gravidite. Nie je známe, či chlórámfenikol môže pri podávaní počas tehotenstva spôsobiť poškodenie plodu. Perorálne podaný chlórámfenikol prechádza placentárnou bariérou (pozri časť 5.2). Vzhľadom k potenciálnemu toxickému účinku na plod (pozri časť 4.8 Gray syndróm), sa Chloramphenicol VUAB 1 g nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu.

Dojčenie

Chlóramfenikol sa vylučuje do ľudského mlieka po perorálnom podaní. Chloramphenicol VUAB 1 g je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu liekom Chloramphenicol VUAB 1 g sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu, vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce účinky na dojčatá (pozri časti 4.8 Gray syndróm a 5.2).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek sa podáva hospitalizovaným pacientom. Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

a.) Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patrí reverzibilný útlm činnosti kostnej drene s retikulocytopéniou, leukopéniou, trombocytopéniou a poklesom hematokritu, ireverzibilná progresívna aplastická anémia a Gray syndróm u novorodencov. Pozri časť 4.4

b.) Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sa vyskytujú asi u 10 % pacientov. Pre stanovenie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov nie sú k dispozícii dostatočné údaje z klinických štúdií a preto sú v tabuľke uvedené s frekvenciou „Neznáme“.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Reverzibilný útlm činnosti kostnej drene s retikulocytopéniou, leukopéniou, trombocytopéniou a poklesom hematokritu*	neznáme
	Ireverzibilná progresívna aplastická anémia*	neznáme
	Gray syndróm (šedá cyanóza) u novorodencov*	neznáme
	granulocytopénia, hypoplastická anémia, pancytopénia, trombocytopénia, riziko hemolytickej anémie u osôb s nedostatkom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, paroxysmálna nočná hemoglobinúria	neznáme
Poruchy imunitného systému	vyrážka, angioedém, anafylaktické reakcie	neznáme
Poruchy nervového systému	Zmätenosť, delírium,	neznáme
	depresia,	neznáme
	bolesť hlavy,	neznáme
	periférna neuritída	neznáme
	neuritída n. optici a n. vestibulocochleris, reverzibilné poškodenie zraku ireverzibilné poškodenie zraku	neznáme

	a slepota*	
	pocit'ovanie intenzívnej horkej chuti, po rýchlom intravenóznom podaní	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	reverzibilné dýchacie ťažkosti, tzv. ARDS – akútny respiračný distressový syndróm súvisiaci so zvýšenou hladinou laktátu (laktátová acidóza)*	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, vracanie,	neznáme
	hnačka,	neznáme
	stomatitída a zápal jazyka,	neznáme
	enterokolitída,	neznáme
	klostrídiová kolitída a podobné ochorenie spôsobené toxínmi, produkovanými <i>Clostridium difficile</i> *	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka	neznáme
	Jarischova Herxheimerova reakcia (endotoxínová reakcia)*	neznáme
	krvácavé stavy*	neznáme

*pozri časť c.) Opis vybraných nežiaducich účinkov

c. Opis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy krvi a lymfatického systému:

- Reverzibilný útlm činnosti kostnej drene s retikulocytopeniou, leukopéniou, trombocytopeniou a poklesom hematokritu; táto forma poruchy krvotvorby je závislá od dávky, vyskytuje sa počas liečby alebo po nej a v priebehu 10-20 dní po ukončení terapie sa stav normalizuje,
- Ireverzibilná progresívna aplastická anémia. Vznik tejto formy poruchy krvotvorby je nezávislý od dávky. Prejavuje sa po 2-4 mesiacoch, prípadne i oveľa neskôr po ukončení terapie chlórampfenikolom a môže končiť fatálne. Hlavná príčina je pravdepodobne v imunologických zmenách v organizme predovšetkým pri opakovanej (vrátane lokálnej) liečbe chlórampfenikolom.

Pediatrická populácia

Gray syndróm (šedá cyanóza) u novorodencov, zvlášť u nedonosených, pri ktorom dochádza ku kompetícii kyslíka chlórampfenikolom v molekule hemoglobínu. Príčinou je nedostatočná schopnosť pečene konjugovať chlórampfenikol s kyselinou glukurónovou a ďalej sa tu uplatňuje nedozretosť tubulárneho epitelu obličiek.

Poruchy nervového systému:

Neuritída n. optici a n. vestibulocochleris (poškodenie zraku býva väčšinou reverzibilné pri náhlom vysadení lieku, ale bolo pozorované aj ireverzibilné poškodenie zraku a slepota).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Existuje záznam o reverzibilných dýchacích ťažkostiach, tzv. ARDS – akútny respiračný distressový syndróm súvisiaci so zvýšenou hladinou laktátu (laktátová acidóza). Po ukončení liečby chlórampfenikolom sa stav znormalizuje.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Chloramphenicol VUAB 1 g môže inhibíciou a následnou selekciou črevnej flóry vyvolať klostrídiovú kolitídu a podobné ochorenie spôsobené toxínmi, produkovanými *Clostridium difficile*.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Po podaní vyšších dávok (napr. pri liečbe týfu) môže vzniknúť Jarischova Herxheimerova reakcia (endotoxínová reakcia).

U dystrofikov môže dôjsť pri dlhodobom podávaní ku krvácavým prejavom z útlmu bakteriálnej črevnej flóry produkujúcej vitamín K.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania chlórampfenikolom. Riziko predávkovania je najmä u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek. Dôsledkom zvýšenej hladiny chlórampfenikolu v krvi (t.j. u dospelých nad 19 mg/ml) je prejav útlmu kostnej drene.

Pri predávkovaní je odporúčaná celková podporná terapia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, amfenikoly,
ATC kód: J01BA01

Mechanizmus účinku

Chlórampfenikol je syntetické širokospektrálne bakteriostatické antibiotikum, ktorého použitie je vyhradené iba na ťažké infekcie vyvolané citlivými mikroorganizmami, ktoré nie je možné liečiť inými, menej toxickými antibiotikami.

Chlórampfenikol patrí medzi amfenikoly, je to vysoko lipofilná látka, prenikajúca do bunky pasívnou difúziou. Chlórampfenikol inhibuje peptidyltransferázu u prokaryotov. Peptidyltransferáza je súčasťou veľkej 50S podjednotky ribozómu a uplatňuje sa pri biosyntéze bielkovín. Je to enzým katalyzujúci vznik peptidovej väzby pri translácii.

Chlórampfenikol je veľmi dobre účinný na salmonely, yersinie, hemofily, bordetely, gonokoky, meningokoky a anaeróbne mikroorganizmy; dobre citlivé sú i brucely, francisely, leptospiry a treponemy, korynebaktérie, listérie, bacil anthraxu, aktinomycéty, mykoplazmy a chlamýdie a rickettsie. Ďalej je na chlórampfenikol citlivá i väčšina (60 – 80 % kmeňov) gram negatívnych tyčínok (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Shigella* ai.) a enterokokov.

I keď sú streptokoky a pneumokoky na chlórampfenikol veľmi dobre citlivé, dáva sa prednosť penicilínovým liekom. Stafylokoky sú na chlórampfenikol tiež väčšinou citlivé (asi 70 % kmeňov), ale lepšie terapeutické výsledky možno obyčajne dosiahnuť protistafylokokovými antibiotikami (erytromycínom, oxacilínom). Rezistentné sú väčšinou indol-pozitívne kmene *Protea*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Mykobakteria*.

Mechanizmus rezistencie

Pri chlórampfenikole sa uplatňujú 3 mechanizmy rezistencie:

- mutácia 50S ribozomálnej podjednotky
- zmena permeability membrány
- rezistencia závislá na prítomnosti R faktora kódujúceho acetyl-CoA transferázu inaktivizujúcu chlórampfenikol.

Hraničné hodnoty pre interpretáciu hodnôt MIC

	<u>EUCAST klinické MIC breakpoints (hraničné hodnoty)</u>
Vzťahujúce sa k druhu	(S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/8
<i>Pseudomonas</i>	N
<i>Acinetobacter</i>	N
<i>Staphylococcus</i>	8/8
<i>Enterococcus</i>	N
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	8/8
<i>S. pneumoniae</i>	8/8
Ostatné streptococy	N
<i>H. influenzae, M. catarrhalis</i>	2/2
<i>N. gonorrhoeae</i>	N
<i>N. meningitis</i>	2/4
Grampozitívne anaeróby	8/8
Gramnegatívne anaeróby	8/8

N: Test citlivosti nie je odporúčaný, keďže sa pri chlórampfenikole nepredpokladá liečba tejto infekcie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po parenterálnom podaní je chlórampfenikol-sukcinát sodný hydrolyzovaný tkanivovými enzýmami a uvoľnený chlórampfenikol vytvára hladiny zhruba rovnako vysoké ako po podaní rovnakej dávky per os.

Chlórampfenikol preniká do cerebrospinálneho moku a merateľné koncentrácie sú v bronchiálnom sekréte, pľúcach, pleurálnej tekutine, v žlči, peritoneu, v ascite, v slinách, mlieku, očnom moku a v kostiach. V tkanivách dosahuje zhruba 50 % sérovej koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Je vylučovaný močom, len asi 5 - 15 % chlórampfenikolu sa vylučuje v biologicky aktívnej forme, zvyšok sa vylučuje vo forme glukuronidov; množstvo voľného chlórampfenikolu však postačí na vytvorenie dostatočne účinných koncentrácií v moči; v priebehu 8 hodín po podaní sa močom vylúči 50-65 % celkového podaného množstva. Biologický polčas chlórampfenikolu je 2,5-5 hodín, pri anúrii až 7 hodín, pri pečenej insuficiencii 5-13 hodín.

Nedialyzuje sa pri hemodialýze ani pri peritoneálnej dialýze.

Účinná látka prechádza placentárnou bariérou, koncentrácie v pupočníkovej krvi sú o niečo nižšie než v krvi matky. Prestupuje do materského mlieka (možnosť vzniku ikteru u dojčiat).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie hodnotiace karcinogenitu, mutagenitu a ovplyvnenie fertility neboli u zvierat ani u človeka vykonané.

Chlórampfenikol sa používa už od roku 1948 a dlhoročná celosvetová skúsenosť prekonala staré a neúplné informácie z predklinických štúdií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení pred použitím bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite.

Pokiaľ roztok nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania po otvorení a čas pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a normálne čas nemá byť dlhší než 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebela za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Frakcie, ktoré neboli v priebehu 24 hodín spotrebované, musia byť zlikvidované.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po otvorení a rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou a s hliníkovým uzáverom s plastovým odnímateľným (flip-off) viečkom, škatuľka.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka s obsahom 1 g.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na prípravu injekcií sa používa rekonštitúcia lieku s 15 ml vody na injekcie na príslušný objem.

Roztok môže byť zmiešaný s fyziologickým roztokom.

Pripravené roztoky nesmú byť sterilizované parou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

VUAB Pharma a.s.
Vltavská 53
25263 Roztoky
Česká republika
tel : +420220394504
fax: +420220911036
e-mail: office@vuab.cz

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0067/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. februára 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024