

1.3.1	Chloramphenicol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Chloramphenicol Krka 10 mg/g mazilo za oko

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila za oko vsebuje 10 mg kloramfenikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo za oko

Mazilo je bele do rahlo rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

S kloramfenikolom zdravimo površinske okužbe veznice in roženice, ki jih povzročajo zanj občutljivi mikroorganizmi:

- bakterijski blefaritis,
- konjunktivitis,
- keratitis,
- okužbe, ki se pojavijo po mehanskih poškodbah veznice in roženice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje in način uporabe

Glede na jakost okužbe dajemo prvih 48 ur majhno količino mazila (približno 1 cm) v spodnjo konjunktivalno vrečko vsake 3 do 4 ure. Po dveh dneh zdravljenja lahko presledek med odmerki podaljšamo. Kloramfenikol primarno deluje bakteriostatično, zato moramo zdravljenje nadaljevati še 48 ur potem, ko znaki izginejo.

Pediatrična populacija

Zdravila Chloramphenicol Krka ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, starih manj kot 2 leti, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Hude okvare kostnega mozga, tudi v preteklosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

S kloramfenikolom zdravimo predvsem okužbe s povzročitelji, ki niso občutljivi za druge antibiotike, ali pa je uporaba drugih antibiotikov kontraindicirana.

Tako kot pri dolgotrajnem zdravljenju z drugimi antibiotiki obstaja tudi po dolgotrajnem zdravljenju s

1.3.1	Chloramphenicol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kloramfenikolom možnost superinfekcije z odpornimi mikroorganizmi. Če v pričakovanem obdobju ni kliničnega izboljšanja, moramo zdravljenje prekiniti in uvesti drugo zdravilo.

Med zdravljenjem naj bolniki ne nosijo kontaktnih leč.

Mazilo lahko upočasni celjenje roženice, zato ga pri ulceracijah ne priporočamo.

Mazila za oko Chloramphenicol Krka ne smemo uporabljati dalj časa (več mesecev). Zdravljenje z njim ne sme biti prepogosto. Kloramfenikol deluje mielotoksično (lahko povzroči hipoplazijo ali celo aplazijo kostnega mozga), vendar se tako delovanje običajno pojavi po sistemski in le izjemoma po lokalni uporabi.

Pediatrična populacija

Otrok, mlajših od dveh let, s kloramfenikolom ne zdravimo, ker niso ugotovili varnosti uporabe v tem obdobju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje s penicilinom in kloramfenikolom zmanjša njuno protimikrobno delovanje.

Interakcije se pojavijo le pri sistemskem dajanju kloramfenikola.

Sočasnega dajanja s kimotripsinom ne priporočamo, saj kloramfenikol zavira njegovo delovanje. Na to je treba paziti pri bolnikih, operiranih zaradi katarakte.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Raziskave na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka ali postnatalni razvoj (glejte 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Mazila Chloramphenicol Krka ne smete uporabljati med nosečnostjo in dojenjem, razen če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Chloramphenicol Krka ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Mazilo lahko takoj po uporabi prehodno zmanjša ostrino vida. Dokler se vid popolnoma ne zbistri, naj bolniki ne upravljajo motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z kloramfenikolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			znaki toksičnih učinkov na kostni mozeg v obliki krvnih diskrazij*
Očesne bolezni		na mestu dajanja se lahko pojavijo znaki preobčutljivostne reakcije kot pekoč občutek ali srbenje	

1.3.1	Chloramphenicol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni kože in podkožja	preobčutljivostne reakcije v obliki vezikularnega in makulopapularnega dermatitisa, urtikarije ali angioedema		
--------------------------	---	--	--

*Ti učinki so odvisni od odmerka in so reverzibilni. Na ta tip toksičnih reakcij večinoma naletimo pri sistemskem dajanju kloramfenikola. Pri lokalnem dajanju se izjemoma pojavi aplastična anemija, in sicer po večmesečni ali celo večletni uporabi kloramfenikola, ali če z njim velikokrat ponavljamo zdravljenje. V primeru, da se pojavijo znaki neželenega delovanja na kostni mozeg, moramo zdravljenje s kloramfenikolom prekiniti.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja ni poročil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za preprečevanje in zdravljenje infekcij, antibiotiki; oznaka ATC: S01AA01.

Mehanizem delovanja

Kloramfenikol zavira sintezo beljakovin, tako da ovira prenos aktiviranih aminokislin na ribosome. Veže se na enoto 50 S na ribosomih 70 S. Pri sesalcih vsebujejo celice 80 S ribosome, na katere kloramfenikol ne more vplivati, lahko pa vpliva na enote 70 S v mitohondrijih. Zavira sintezo mitohondrijskih in ribosomskih beljakovin. Zavira oksidazo NADH.

Farmakodinamski učinki

Deluje bakteriostatično, na *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Neisseria meningitidis* pa lahko tudi baktericidno.

Klinična učinkovitost

Aerobne po Gramu pozitivne bakterije	Aerobne po Gramu negativne bakterije	Anaerobne po Gramu pozitivne bakterije	Anaerobne po Gramu negativne bakterije
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.	<i>Veillonella</i> spp.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i>
Streptokoki skupine B	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Eubacterium lentum</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Clostridium</i> spp.	
	<i>Salmonella</i> spp. vključno s <i>S. typhi</i>		
	<i>Shigella</i> spp.		
	<i>Vibrio cholerae</i>		
	<i>Brucella</i> spp.		

1.3.1	Chloramphenicol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	<i>Bordetella pertussis</i>		
	<i>Moraxella lacunata</i>		

Za kloramfenikol so občutljive še *Rickettsiae*, *Chlamydiae* in *Mycoplasmae*.

Odpornost

Odpornost na kloramfenikol nastane zaradi spremenjene celične propustnosti, predvsem pa s kromosomsko pogojeno tvorbo encima acetiltransferaze.

Naravna in pridobljena odpornost je bila dokazana *in vitro* ter *in vivo* pri nekaterih sevih stafilokokov, salmonel, šigel, *E. coli* in pseudomonasu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po lokalnem dajanju se učinkovina absorbira intraokularno in tudi sistemsko.

Porazdeljevanje

Po lokalnem dajanju doseže kloramfenikol koncentracijo v očesni vodki 3 mg/ml in ostane tam približno 2 uri. Tudi po sistemski absorpciji doseže v očesni vodki podobno koncentracijo. Ob zelo hudih okužbah se priporoča tudi sistemsko dajanje kloramfenikola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke raziskave po enkratnem dajanju so pokazale majhno oralno toksičnost kloramfenikola pri laboratorijskih živalih: LD₅₀ vrednosti so med 0,5 g/kg do 2,5 g/kg. Po intraperitonealnem dajanju so LD₅₀ 1,1 g/kg pri miših in 1,8 g/kg pri podganah, po subkutanem dajanju 400 mg/kg pri miših in 5 g/kg pri podganah in po intramuskularnem dajanju je LD₅₀ pri psih > 101 mg/kg. Po intravenskem dajanju so LD₅₀ vrednosti med 11 mg/kg pri miših, do 560 mg/kg pri morskih prašičkih. Klinični znaki toksičnosti (v celoti zmanjšana aktivnost, ataksija, spremembe dihanja) kažejo, da zdravilo deluje na osrednje živčevje.

Dajanje kloramfenikola v obliki praška, očesnega mazila ali kapljic v oči kuncev in morskih prašičkov ni povzročilo iritacij.

Podaljšano peroralno dajanje kloramfenikola mišim (17,4 g/kg do 33,6 g/kg), podganam (do 6,4 g/kg), morskim prašičkom (do 2,1 g/kg) in psom (do 6,4 g/kg) je povzročilo izgubo teže, spremembo teže jeter in velike spremembe v presnovi. Intraperitonealno dajanje (960 mg/kg/dan 4 dni) oziroma subkutano dajanje (2,8 g/kg 2 tedna) je pri miših povzročilo nespecifične spremembe v številu celic, spremembe aktivnosti encimov, velike spremembe v presnovi, zmanjšanje vnosa hrane in povečano smrtnost.

V eni raziskavi pri podganah so ugotovili večjo poškodbo kohlee (polža), če so jim ob izpostavljenosti hrupu dajali tudi kloramfenikol, kot če so bile izpostavljene samo hrupu.

Raziskave reprodukcije pri laboratorijskih živalih dajejo različne in navzkrižne rezultate. Po enih kloramfenikol pri miših, podganah, kuncih in opicah nima teratogenega učinka, medtem ko druge kažejo, da ima po peroralnem in parenteralnem dajanju fetotoksične in teratogene učinke, ki so odvisni od odmerkov in časa dajanja (starosti ploda).

Pri koncentracijah, ki so 25-krat večje od največjega humanega odmerka, je možen genotoksični učinek.

Presnovek nitrozo-kloramfenikol poškoduje DNK. Številni *in vitro* testi pri mikroorganizmih in na celicah sesalcev ter *in vivo* testi pri domačih in laboratorijskih živalih (načrtovana poškodba DNK, popravilo in zaviranje, nenačrtovana sinteza DNK, sestrška zamenjava kromatid, citogenske analize) v širokem spektru koncentracij kažejo na mutageno delovanje kloramfenikola.

National Toxicology Program (NTA) pri Occupational Safety and Health Agency (OSHA) kloramfenikola ne uvršča med kancerogene učinkovine, medtem ko ga Agency for Research on Cancer uvršča.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

1.3.1	Chloramphenicol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči parafin
beli vazelin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijska tuba s 5 g mazila za oko, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1930/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 20. 10. 1960

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 10. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 6. 2011