

ARIFENICOL[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Pó injetável
1000 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

Arifenicol®
succinato sódico de cloranfenicol

APRESENTAÇÕES

Pó injetável.

Embalagem contendo 50 frascos-ampola de 1000 mg + 50 ampolas de diluente ou 100 frascos-ampola de 1000 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 1000 mg contém:

succinato sódico de cloranfenicol (equivalente a 1000 mg de cloranfenicol base) 1.378 mg

Cada ampola de 5 mL de diluente contém:

água para injetáveis 5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

- Infecções por *Haemophilus influenzae*, principalmente tipo B: meningites, septicemia, otites, pneumonias, epiglottites, artrites, osteomielites, etc.
- Febre tifóide e salmoneloses invasivas (inclusive osteomielite e sepsis).
- Abscessos cerebrais por *Bacteroides fragilis* e outros microrganismos sensíveis.
- Meningites bacterianas causadas por *Streptococcus* ou *Meningococcus*, em pacientes alérgicos à penicilina.
- Rickettsioses.
- Infecções por *Pseudomonas pseudomallei*.
- Infecções intra-abdominais (principalmente por microrganismos anaeróbicos).
- Outras indicações: actinomicose, antrax, brucelose, granuloma inguinal, treponematoses, peste, sinusites, otite crônica supurativa.

Entretanto, o cloranfenicol deve ser reservado para infecções graves, nas quais outros antibióticos menos tóxicos são ineficazes ou contraindicados. O cloranfenicol não é indicado para uso profilático de infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Meningite bacteriana: o tratamento com cloranfenicol traz excelentes resultados na meningite causada por *H. influenzae*, que são iguais ou superiores aos obtidos com ampicilina^{1,2}. Embora seja bacteriostático contra a maioria dos microrganismos, o cloranfenicol é bactericida para muitos patógenos meníngeos, como *H. influenzae*³.

Infecções por anaeróbios: o cloranfenicol é muito eficaz contra a maioria das bactérias anaeróbicas, incluindo *Bacteroides* spp. Mostra-se eficaz no tratamento de infecções intra-abdominais ou abscessos cerebrais graves, que são comumente causados por microrganismos anaeróbicos. Todavia, dispõe-se de numerosos agentes alternativos igualmente eficazes e menos tóxicos, de modo que o cloranfenicol raramente está indicado nessa condição⁴.

1 - JONES, F. E.; HANSON, D. R. *H. influenzae* meningitis treated with ampicillin or chloramphenicol, and subsequent hearing loss. Dev. Med. Child Neurol. c.19, p. 593-597, 1977. in: CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos Inibidores da síntese proteica e antibacterianos diversos, c. 47. in: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD L. E.; GILMAN, A. G.; Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10^o ed. Rio de Janeiro: MC-Grow-Hill, 2003, p. 948.

2 - KOSKINIEMI, M.; et al. *S. Haemophilus influenzae* meningitis. A comparison between chloramphenicol and ampicillin therapy with special reference to impaired hearing. Acta Paediatr. Scand. c.67, p. 17-24, 1978. in: CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos Inibidores da síntese proteica e antibacterianos diversos, c. 47. in: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD L. E.; GILMAN, A. G.; Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10^o ed. Rio de Janeiro: MC-Grow-Hill, 2003, p. 948.

3 - RAHAL, J. J. Jr.; SIMBERKOFF, M. S. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. Antimicrob. Agents Chemother, c. 16, p. 13-18, 1979. in: CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos Inibidores da síntese proteica e antibacterianos diversos, c. 47. in: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD L. E.; GILMAN, A. G.; Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10^o ed. Rio de Janeiro: MC-Grow-Hill, 2003, p. 948.

4 - CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos Inibidores da síntese proteica e antibacterianos diversos, c. 47. in: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD L. E.; GILMAN, A. G.; Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10^o ed. Rio de Janeiro: MC-Grow-Hill, 2003, p. 948.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloranfenicol foi isolado de culturas de *Streptomyces venezuelae* em 1947, o cloranfenicol atualmente é produzido sinteticamente. Age, principalmente, como bacteriostático, interferindo na síntese proteica bacteriana. Seu espectro de ação é bastante próximo ao das tetraciclina e inclui bactérias gram-positivas e gram-negativas, rickettsias e clamídias. As principais indicações de uso são em infecções causadas por *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* e *Bacteroides fragilis*.

O cloranfenicol inibe a síntese proteica nas bactérias e, em menor grau, nas células eucarióticas. O fármaco penetra rápido nas células bacterianas, provavelmente por difusão facilitada. O cloranfenicol atua primariamente através de sua ligação reversível com a subunidade ribossômica 50S (próximo ao local de ação dos antibióticos macrolídeos e da clindamicina, que ele inibe competitivamente). Embora a

ligação do tRNA ao local de reconhecimento do códon na subunidade 30S do ribossoma não seja atingida, o fármaco parece impedir a ligação da extremidade contendo aminoácido do aminoacil tRNA ao local acceptor na subunidade ribossômica 50S. A interação entre a peptidiltransferase e seu substrato aminoácido não pode ocorrer, havendo inibição da formação de ligação peptídica.

O cloranfenicol também pode inibir a síntese de proteína mitocondrial nas células de mamíferos, talvez pelo fato de os ribossomas mitocondriais assemelharem-se mais aos ribossomas bacterianos (ambos são 70S) do que aos ribossomas citoplasmáticos de 80S das células de mamíferos. A peptidiltransferase dos ribossomas mitocondriais, mas não dos ribossomas citoplasmáticos, é sensível à ação inibitória do cloranfenicol. As células eritropoiéticas dos mamíferos parecem ser particularmente sensíveis ao fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Arifenicol[®] é contraindicado em pacientes alérgicos ao cloranfenicol ou derivados, portadores de depressão medular, discrasias sanguíneas, ou insuficiência hepática.

Em recém-nascidos e prematuros, a concentração sérica deve ser monitorizada. Não deve ser usado em grávidas próximo ao término do trabalho de parto, pelo risco de síndrome cinzenta no recém-nascido.

Pacientes utilizando medicamentos antineoplásicos ou radioterapia devem evitar o uso de cloranfenicol, sob risco de depressão medular.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de cloranfenicol deve ser evitado em pacientes com anemia, sangramentos, doenças hepáticas ou renais.

Evitar o uso concomitante com fármacos depressores da medula óssea, alfentanil, hidantoína, fenobarbital, antidiabéticos orais, eritromicina, lincomicinas e com radioterapia.

Evitar o uso durante imunizações ativas.

O uso de cloranfenicol pode provocar aumento da incidência de infecções dentárias, cicatrização lenta e sangramento gengival. Pacientes com deficiência de G-6-PD podem ter crises hemolíticas com o uso do medicamento.

Pacientes com porfiria têm o risco de crises aumentado.

O cloranfenicol pode provocar depressão da medula óssea, nem sempre reversível. O risco da depressão medular é maior com tratamentos prolongados, por isso o uso deste medicamento não deve ultrapassar dez dias. Quando são necessários tratamentos mais longos, exames periódicos de controle hematológicos devem ser realizados.

Toxicidade

Não há estudos confirmando a ausência de efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou teratogênicos no ser humano. Por isso, apesar da ausência de relatos comprovando a ligação do uso do fármaco com tais efeitos, não se recomenda o uso durante a gravidez.

O principal efeito tóxico do cloranfenicol ocorre na medula óssea, provocando duas alterações: depressão da medula óssea e anemia aplástica. A primeira é provocada pela interferência do fármaco na síntese proteica das células medulares e a segunda tem causa desconhecida. A depressão medular é reversível com a suspensão do fármaco e é dose dependente (em adultos ocorre em pacientes que recebem 4 g ou mais por dia ou com nível sérico acima de 30 microgramas por mL). A aplasia é idiossincrásica, embora bastante rara, é geralmente fatal.

Pode ocorrer neurite óptica em tratamentos prolongados. Diminuição da acuidade visual pode ocorrer, mas é reversível. Neurite periférica, cefaleia, confusão mental, oftalmoplegia, náuseas, vômitos, diarreia, glossite, estomatite e hipersensibilidade são raros.

O cloranfenicol pode provocar diminuição da síntese de vitamina K, o que poderia causar sangramento quando o seu uso é prolongado.

Gravidez

Não é recomendável a utilização de cloranfenicol durante a gravidez, apesar de nunca terem sido relatados defeitos teratogênicos relacionados com seu uso. Nas últimas semanas de gestação, a passagem do cloranfenicol para o feto pode levar ao aparecimento da síndrome cinzenta do recém-nascido.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na amamentação

O cloranfenicol passa para o leite materno, podendo provocar depressão medular ou síndrome cinzenta do recém-nascido.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em recém-nascidos

Em recém-nascidos, o cloranfenicol só deve ser utilizado se não houver outra alternativa de antibioticoterapia; quando usado, a dose deve ser de 25/mg/kg/dia e o nível sérico monitorizado, não devendo ultrapassar 50 microgramas/mL.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O uso de cloranfenicol deve ser evitado em pacientes com doenças hepáticas ou renais. Caso seja necessária a utilização nesses pacientes, as doses de cloranfenicol devem ser reduzidas.

Pacientes diabéticos

Devem ser advertidos que o cloranfenicol pode provocar falsas reações positivas de glicosúria.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Álcool: pode ocorrer reações semelhantes ao dissulfiram.

- Antiepiléticos (fenobarbital e hidantoína): podem diminuir a concentração sérica de cloranfenicol. Além disso, a inibição do sistema citocromo P-450 pelo cloranfenicol pode diminuir o metabolismo do fenobarbital e da hidantoína, elevando os níveis séricos destes fármacos.

- Varfarina: mesma interação que com fenobarbital.

- Piridoxina: o cloranfenicol aumenta a excreção renal da piridoxina.
- Vitamina B12: o cloranfenicol pode reduzir o efeito hematológico da vitamina B12.
- Alfentanil: diminui o clearance, com acúmulo sérico.
- Antidiabéticos orais: o cloranfenicol pode inibir o metabolismo hepático destes fármacos, aumentando seus efeitos.
- Eritromicinas e lincomicinas: o cloranfenicol compete com ambos na ligação com a subunidade 50S dos ribossomas bacterianos, antagonizando seus efeitos; deve-se evitar o uso concomitante.
- Ativadores de enzimas hepáticas (rifampicina, fenobarbital, etc): aumentam a degradação de cloranfenicol.
- Penicilinas: pode haver diminuição da ação bactericida das penicilinas.

Interferência em exames laboratoriais

O cloranfenicol pode causar falsos resultados positivos de glicosúria. O teste de Bartiromide é alterado, pois o cloranfenicol provoca aumento da quantidade de PABA recuperada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Arifenicol[®] deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Pó levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A administração deve ser feita por via intravenosa, dividida em 4 doses diárias a intervalos de 6 horas.

Adultos:

- 50 mg de cloranfenicol base por quilo de peso por dia. A dose máxima para adultos é de 4 g/dia.
- Em infecções graves, assim como em meningites, a dose pode chegar a 100 mg/kg/dia.

Crianças:

- 50 mg (base) por quilo de peso por dia; em prematuros e recém-nascidos com menos de 2 semanas de vida a dose é de 25 mg (base) por quilo de peso por dia.

A concentração sérica deve ser mantida entre 10 a 25 microgramas por mL.

Reconstituição:

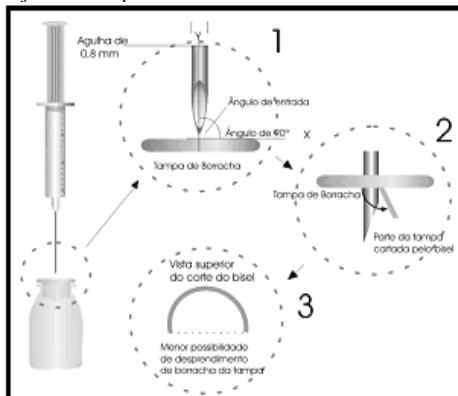
O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó no interior do frasco-ampola, buscando identificar alguma partícula que possa interferir na integridade e na qualidade do medicamento.

Para a reconstituição da solução do frasco-ampola de Arifenicol[®], são necessários 5 mL de água para injetáveis. Para a completa homogeneização da solução, recomenda-se agitar o frasco-ampola vigorosamente antes de retirar a dose a ser injetada.

Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente. Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia. Arifenicol[®] é um pó líofilo produzido na planta farmacêutica e envasado diretamente.

Administração:

Arifenicol[®] deve ser administrado por via intravenosa.
A injeção intravenosa deve ser lenta, nunca em menos de 1 minuto.

Conservação depois de aberto:

O frasco-ampola de Arifenicol[®] não deve ser aberto.
Arifenicol[®], após a reconstituição, deve ser utilizado imediatamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações hematológicas: podem se manifestar de duas formas: como uma depressão reversível da medula óssea ou como uma anemia aplástica idiossincrática. A depressão medular é dose dependente e é mais comumente observada quando as concentrações séricas ultrapassam 25 microgramas por mL; esta afecção é geralmente reversível com a suspensão do fármaco. A anemia aplástica é uma reação idiossincrática grave que ocorre em 1 a cada 25.000 a 40.000 pacientes tratados com cloranfenicol; não tem relação com a dose ou duração do tratamento; a maioria dos casos está relacionada ao uso oral e seu aparecimento ocorre, geralmente, várias semanas ou meses após o uso do fármaco. Foram descritos casos raros de leucemia após anemia aplástica provocada pelo cloranfenicol, porém essa correlação não está ainda totalmente definida.
- Síndrome cinzenta do recém-nascido: é caracterizada por distensão abdominal, vômitos, flacidez, cianose, colapso circulatório e morte; provavelmente ocorre por acúmulo sérico do fármaco pela incapacidade do neonato em conjugar e eliminar o cloranfenicol. Se o uso em recém-nascidos é necessário, a dose deve ser de 25 mg/kg/dia e o nível sérico monitorizado. Adultos com ingestão acidental de doses muito elevadas podem apresentar esta reação.
- Neurite óptica ocorre raramente com o uso prolongado, a diminuição da acuidade visual em geral, é reversível.
- Outros sintomas neurológicos raros: neurite periférica, cefaleia, depressão, oftalmoplegia e confusão mental.
- Reações de hipersensibilidade são raras.
- Reações gastrointestinais como diarreia, náusea, vômitos, glossite e estomatite são pouco frequentes e sem gravidade.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária–NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses elevadas, administradas de forma aguda, podem levar à síndrome cinzenta no recém-nascido e, raramente, no adulto. Depressão medular pode ocorrer nesse caso. Ingestão crônica de doses excessivas podem levar à depressão medular, neurites, deficiência de vitamina K e síndromes gastrointestinais. Não existe antídoto para os casos de superdose do medicamento e a condução consiste medidas terapêuticas de apoio clínico e indicação de diálise peritoneal para a eliminação do fármaco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0118
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ: 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 - Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84
CEP 05566-000 - São Paulo – SP
Indústria Brasileira





VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

7000133-06