

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. 10º 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. 10º 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. 10º 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. 10º 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:

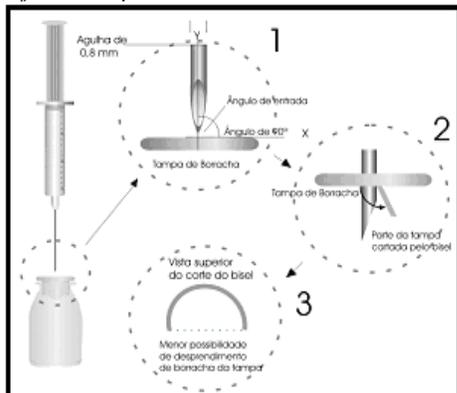
O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó no interior do frasco-ampola, buscando identificar alguma partícula que possa interferir na integridade e na qualidade do medicamento.

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

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas