



NEO FENICOL[®]
(cloranfenicol)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

500mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

NEO FENICOL[®]
cloranfenicol

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de 500mg em embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.

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

Cada comprimido revestido de Neo Fenicol[®] contém:

cloranfenicol.....500mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

(povidona, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol e estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Neo Fenicol[®] (cloranfenicol) comprimido revestido é indicado nas seguintes condições:

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

Observação: 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. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O cloranfenicol apresenta eficácia comprovada em infecções causadas por vários micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. Existem estudos que mostraram a eficácia do uso de cloranfenicol nas infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* (Prod Info Chloromycetin Otic(R), 98a).

O cloranfenicol é considerado como tratamento de escolha na febre tifoide (Conn, 1983); (Kucers & Bennett, 1979).

O cloranfenicol apresenta eficácia no tratamento das salmoneloses (Prod Info CHLOROMYCETIN(R) sodium succinate IV injection, 2004).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloranfenicol tem atividade antibiótica idêntica à do produto natural. Antibiótico isolado de culturas de *Streptomyces venezuelae* em 1947, atualmente é produzido sinteticamente. Age interferindo na síntese proteica bacteriana e atua principalmente como agente bacteriostático. 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 infecções causadas por *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* e *Bacteroides fragilis*.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o cloranfenicol é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade é de 80% na ingestão oral. Concentrações plasmáticas de 10 microgramas por mL são alcançadas após 2 horas da administração oral de 1g; doses consecutivas de 500mg a cada 6 horas mantêm concentrações séricas acima de 4 microgramas por mL. As concentrações séricas de cloranfenicol obtidas pela ingestão oral são maiores que por via parenteral.

Distribuição: o cloranfenicol é amplamente distribuído nos fluidos e tecidos corporais, com volume de distribuição: 0,6 a 1,0L. Tem boa penetração no líquido cefalorraquidiano e mesmo na ausência de inflamação meníngea atinge 50% das concentrações do sangue. Atravessa a barreira placentária (30 a 80% da concentração materna), difunde-se no leite materno e no humor vítreo e aquoso. As concentrações nos tecidos são variáveis:

- Alta: fígado e rins e urina;
- Concentração terapêutica: humor vítreo, fluidos pleural, ascítico, e sinovial;
- A concentração no líquido cefalorraquidiano é de 50% da concentração sérica, chegando a 90% quando as meninges estão inflamadas.

Ligação a proteínas: 50% a 60% em adultos e 32% em recém-nascidos.

Biotransformação: o cloranfenicol é quase totalmente conjugado no fígado ao glicuronídeo inativo (90%); somente 5 a 10% são excretados inalterados na urina. O feto e o recém-nascido têm capacidade diminuída de glicuronidação e por isso podem acumular o medicamento, chegando a níveis tóxicos (síndrome cinzenta).

Meia-vida: a meia-vida em adultos é de 1,5 a 3,5 horas para indivíduos com função renal normal; 3 a 4 horas na insuficiência renal e 4,6 a 11,6 horas na insuficiência hepática grave. Em crianças, a meia-vida é

de 3 a 6,5 horas; 24 horas para recém-nascidos com 1 a 2 dias de vida (podendo ser maior com baixo peso) e 10 horas para recém-nascidos entre 10 e 16 dias de vida.

Início da Ação: como a absorção e distribuição são rápidas, o início da ação é praticamente imediato.

Tempo de atingimento da concentração máxima ($T_{máx}$): 1 a 3 horas para a via oral.

Concentração Terapêutica: a concentração sérica, para via oral, deve ser mantida entre 10 e 25 microgramas por mL. A concentração inibitória mínima para organismos sensíveis varia de 0,1 a 16 microgramas por mL.

Duração da ação: em média de 6 horas, tanto para a via oral como para a parenteral.

Eliminação: a excreção é basicamente renal; 80% são rapidamente eliminados como metabólitos inativos e 5 a 10% como fármaco inalterado nas primeiras 24 horas. Na bile e nas fezes são excretadas pequenas quantidades de cloranfenicol na forma inalterada. O fármaco é excretado pelo leite materno. A diálise não remove quantidades significativas de cloranfenicol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neo Fenicol® é contraindicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade ao cloranfenicol, seus derivados ou a qualquer componente da fórmula. Neo Fenicol® é também contraindicado a pacientes portadores de depressão medular, discrasias sanguíneas ou insuficiência hepática.

Em recém-nascidos e prematuros, a concentração sérica deve ser monitorada.

Neo Fenicol® não deve ser utilizado em grávidas próxima ao término da gestação, pelo risco de síndrome cinzenta no recém-nascido.

Neo Fenicol® é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Neo Fenicol® é contraindicado a mulheres que estejam amamentando.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

O cloranfenicol não deve ser utilizado no tratamento de infecções triviais ou aonde não é indicada, tal como em, gripe, infecções virais (influenza), infecções de garganta ou como um agente profilático para prevenir infecções bacterianas.

O uso de cloranfenicol, assim como outros antibióticos, podem resultar em crescimento excessivo de micro-organismos resistentes, incluindo fungos. Se as infecções causadas por organismos não susceptíveis aparecem durante a terapia, devem ser tomadas medidas adequadas.

Clostridium difficile associado a diarreia (CDAD) tem sido relatado com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o cloranfenicol, e pode variar em gravidade de leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon levando ao crescimento excessivo de *C. difficile*.

C. difficile produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento da CDAD. Hipertoxina produzido por cepas de *C. difficile* causam aumento da morbidade e mortalidade, estas infecções podem ser refratárias ao tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentem diarreia após o uso de antibiótico. Uma história médica cuidadosa é necessária, uma vez que for relatada CDAD ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

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, lincomicina 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 tem 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 desse medicamento não deve ultrapassar dez dias. Se forem necessários tratamentos mais longos, devem ser realizados rigorosos exames periódicos de controle hematológico.

Pacientes diabéticos devem ser advertidos que o cloranfenicol pode provocar falsas reações positivas de glicosúria.

Toxicidade: 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 4g ou mais por dia ou com nível sérico acima de 30 microgramas por mL). A aplasia é idiossincrática e irreversível (geralmente fatal), embora bastante rara.

Efeitos Hematológicos: Discrasias sanguíneas graves e fatais (anemia aplástica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia e depressão da medula óssea) podem ocorrer após a administração de cloranfenicol. (Ver seção 9 – Reações adversas). Além disso, relatos descrevem a ocorrência de leucemia em decorrência de anemia aplástica relacionados ao uso de cloranfenicol. Discrasias sanguíneas ocorreram após o uso deste fármaco tanto a curto prazo quanto em terapia prolongada. O cloranfenicol não deve ser utilizado caso agentes potencialmente menos perigosos são eficazes.

É essencial que os parâmetros hematológicos sejam cuidadosamente monitorados durante o tratamento com cloranfenicol. Os parâmetros hematológicos podem detectar precocemente alterações hematológicas periféricas, tais como leucopenia, reticulocitopenia ou granulocitopenia, antes de tornarem-se irreversíveis, tais determinações não úteis para a detecção da depressão medula óssea anterior ao desenvolvimento da anemia aplástica.

É desejável que os pacientes sejam hospitalizados durante a terapia, de modo que os parâmetros laboratoriais e as observações clínicas sejam monitoradas.

Determinações hematológicas iniciais (basal) devem ser feitas e repetidas aproximadamente a cada dois dias, durante a terapia. A droga deve ser descontinuada com o aparecimento de reticulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, ou qualquer outros resultados hematológicos atribuíveis ao cloranfenicol. Entretanto, tais determinações não excluem a possibilidade de aparecimento posterior irreversível de depressão da medula óssea.

Cursos repetidos da droga devem ser evitados sempre que possível. O tratamento não deve durar mais tempo que o necessário para produzir uma cura com pouco ou nenhum risco de recorrência da doença.

Tratamento concomitante com outros medicamentos que podem causar depressão da medula óssea deve ser evitado.

Pode ocorrer neurite óptica, geralmente reversível, em tratamentos prolongados. Também pode ocorrer diminuição da acuidade visual, mas é reversível. A ocorrência de neurite periférica, cefaleia, confusão mental, oftalmoplegia, náuseas, vômitos, diarreia, glossite, estomatite e hipersensibilidade é rara.

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

Disfunção renal e hepática: Em insuficiência renal ou hepática as doses devem ser menores, pois altos níveis séricos de cloranfenicol podem ser resultado da administração da dose recomendada em pacientes com insuficiência hepática ou renal, incluindo lactentes devido aos processos metabólicos ainda imaturos. A posologia deve ser ajustada em conformidade, ou, preferivelmente, a concentração sérica deve ser determinada em intervalos apropriados. (Veja seção 8 - Posologia e modo de usar).

Uso em Crianças

Em recém-nascidos, o cloranfenicol só deve ser utilizado se não houver alternativa de antibioticoterapia; quando usado, a dose deve ser de 25mg/kg/dia e o nível sérico monitorado.

Uso durante a Gravidez

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.

Nas últimas semanas de gestação, a passagem do cloranfenicol para o feto pode levar ao aparecimento da síndrome cinzenta do recém-nascido.

Síndrome cinzenta do recém-nascido: Deve-se ter precaução na terapia de recém-nascidos prematuros e a termo, para evitar a "Síndrome cinzenta do recém nascido". Os níveis da droga no soro devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento de neonato (recém-nascido).

As reações tóxicas, incluindo casos fatais, têm ocorrido em prematuros e recém-nascidos. Os sinais e sintomas associados a estas reações fazem referência a "Síndrome cinzenta do recém-nascido". Embora esta síndrome tenha sido avaliada em recém-nascidos de mães que receberam cloranfenicol durante o parto, na maioria dos casos, o tratamento com cloranfenicol foi instituído nas primeiras 48 horas de vida. A seguir, resume-se as determinações clínicas e laboratoriais destes pacientes.

Os primeiros sintomas apareceram após 3 a 4 dias de tratamento contínuo com doses elevadas de cloranfenicol.

Os sintomas apareceram na seguinte ordem: distensão abdominal com ou sem vômitos, palidez cianótica progressiva, colapso vasomotor frequentemente acompanhado por respiração irregular, morte dentro de

algumas horas após o início destes sintomas. A progressão dos sintomas do início à morte foi acelerada com o uso de altas doses. Níveis séricos da droga revelaram concentrações altas incomuns de cloranfenicol (acima de 90mcg/mL, após administração de doses repetidas).

A suspensão do tratamento no início da sintomatologia, frequentemente reverteu o processo com recuperação completa.

Neo Fenicol® é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- álcool: o uso pode levar às reações semelhantes ao dissulfiram (após a ingestão de álcool há rubor cutâneo, hiperemia conjuntival, sensação de calor na face, cefaleia latejante, náuseas e opressão torácica).
- antiepiléticos: fenobarbital e hidantoína: podem diminuir a concentração sérica de cloranfenicol. Além disso, a inibição do sistema do citocromo P-450 pelo cloranfenicol pode diminuir o metabolismo do fenobarbital e também da hidantoína, elevando os níveis séricos desses fármacos.
- varfarina: mesma interação que ocorre com fenobarbital.
- piridoxina: o cloranfenicol aumenta sua excreção renal.
- 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 desses fármacos, aumentando seu efeito.
- eritromicinas e lincomicinas: o cloranfenicol compete com ambos na ligação com a subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, antagonizando seus efeitos. Deve-se evitar o uso concomitante destes fármacos com cloranfenicol.
- 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 da bentiromida é alterado, pois o cloranfenicol provoca aumento da quantidade de PABA recuperada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Neo Fenicol® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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 organolépticas: comprimido circular, semiabaulado, revestido e branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia é dividida em 4 doses ou administrações, a cada 6 horas.

Uso em Adultos

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

Uso em Crianças

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

A concentração sérica para via oral deve ser mantida entre 10 e 25 microgramas por mL.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um copo de água e com estômago vazio.

Uso em Idosos

Aos pacientes idosos aplicam-se todas as recomendações acima descritas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de tomar Neo Fenicol® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Sistema linfático e sanguíneo: a maioria dos efeitos adversos graves de cloranfenicol foi depressão da medula óssea. A depressão medular é dose-dependente e é mais comumente observada quando as concentrações séricas ultrapassam 25 microgramas por mL; essa afecção é geralmente reversível com a suspensão do fármaco. Sabe-se que discrasias sanguíneas graves e fatais (anemia aplástica, anemia hipoplástica, trombocitopenia e granulocitopenia) ocorrem após a administração de cloranfenicol. Um tipo irreversível de depressão da medula óssea leva à anemia aplástica com altas taxas de mortalidade que é caracterizada pelo aparecimento de hipoplasia ou aplasia da medula óssea, semanas ou meses após o tratamento. A anemia aplástica é uma reação idiossincrática grave que ocorre em 1 dentre 25.000 a 40.000 pacientes tratados com cloranfenicol; não tem relação com a dose ou duração do tratamento, a maioria dos casos estão relacionados ao uso oral. Pancitopenia foi geralmente observada, periféricamente, mas em um pequeno número de casos somente um ou dois dos três tipos celulares principais (eritrócitos, leucócitos, plaquetas) podem ser deprimidos. Pode ocorrer um tipo reversível de depressão da medula óssea dose-dependente.

Este tipo de depressão medular que é caracterizado pela vacuolização das células eritroides e pela redução de reticulócitos e leucopenia responderam prontamente à retirada de cloranfenicol.

Foram descritos casos raros de leucemia após anemia aplástica provocada pelo cloranfenicol, porém essa correlação não está ainda totalmente definida.

Hemoglobinúria paroxística noturna também foi relatada.

Sistema imune: anafilaxia, reações de Herxheimer ocorreram durante a terapia de febre tifoide.

Psiquiátrico: delírio, confusão mental, depressão leve.

Sistema nervoso: cefaleia, neurite periférica geralmente após terapia de longa duração (se isso ocorrer, o fármaco deve ser retirado imediatamente).

Visão: neurite óptica geralmente após terapia de longa duração (se isso ocorrer, o fármaco deve ser retirado imediatamente), oftalmoplegia.

Gastrointestinal: náusea, vômitos, glossite e estomatite, diarreia e enterocolite podem ocorrer com pouca frequência.

Cardíaco: síndrome cinzenta.

Pele e tecido subcutâneo: angioedema, *rash* vesicular e macular, urticária.

Geral: febre.

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 for necessário, a dose deve ser de 25mg/kg/dia e o nível sérico monitorado. Níveis séricos acima de 50 microgramas/mL foram encontrados na maioria dos casos relatados. Adultos com ingestão acidental de doses muito elevadas podem apresentar esta reação.

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

10. SUPERDOSE

Quadro clínico: doses elevadas administradas de forma aguda podem levar à síndrome cinzenta no recém-nascido e raramente no adulto. Pode ocorrer depressão medular nesse caso. Ingestão crônica de doses excessivas pode levar à depressão medular, neurites, deficiência de vitamina K e sintomas gastrointestinais.

Tratamento: não existe antídoto e o tratamento consiste em suporte e diálise peritoneal para eliminação do fármaco.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0072

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.**

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

www.neoquimica.com.br

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

