

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
IPPA
QUEMICETINA SUCCINATO®**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

QUEMICETINA SUCCINATO®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Cloranfenicol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución Inyectable

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Succinato sódico de cloranfenicol equivalente a.....1.0 g
de cloranfenicol

La ampolleta con diluyente contiene:

Agua inyectable.....5 ml

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El cloranfenicol es un antibiótico, clínicamente de uso reservado para cuando agentes terapéuticos potencialmente menos peligrosos son inefectivos o están contraindicados en infecciones severas causadas por organismos susceptibles a sus efectos antimicrobianos. Sin embargo, el cloranfenicol puede ser seleccionado para iniciar una terapia antibiótica sobre la impresión clínica, de acuerdo a las señaladas más abajo. Concurrentemente se deben efectuar pruebas *in vitro* de sensibilidad, de forma tal que la droga pueda ser descontinuada tan pronto como sea posible, si agentes potencialmente menos dañinos son indicados por los resultados de dichas pruebas.

La decisión de seguir empleado cloranfenicol, en vez de otro antibiótico, cuando ambos son sugeridos por los estudios *in vitro* como efectivos. Contra un patógeno específico, debe ser tomada con base a la severidad de la infección, la susceptibilidad del patógeno a las diferentes drogas antimicrobianas y la eficacia de las diferentes drogas en la infección.

1) Infecciones agudas causadas por *Salmonella Typhi*

El cloranfenicol es una droga de elección*, sin embargo, no se recomienda para el tratamiento de rutina del estado de portador de tifoidea.

* En el tratamiento de la fiebre tifoidea, algunas autoridades recomiendan que el cloranfenicol se administre en dosis terapéuticas durante 8 a 10 días después de que el paciente se torne afebril, para disminuir la posibilidad de recaída.

2) Infecciones graves causadas por cepas susceptibles, de acuerdo a los conceptos expresados a continuación:

- a. Especies de *Salmonella*
- b. *Haemophilus influenzae*, específicamente infecciones meníngeas
- c. *Rickettsia*
- d. Grupo linfogranuloma-psi-tacosis
- e. Varias bacterias gram-negativas causando bacteriemia, meningitis u otras infecciones por gram-negativos graves.
- f. Otros organismos susceptibles, que se haya demostrado que son resistentes a todos los demás agentes antimicrobianos apropiados.

3) Regímenes de fibrosis quística

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

In vitro, el cloranfenicol ejerce principalmente un efecto bacteriostático sobre un amplio rango de bacterias gram-negativas y gram-positivas y es activo contra rickettsias, el grupo linfogranuloma-psi-tacosis y *Vibrio cholerae*. Es particularmente activo contra *Salmonella typhi* y *Haemophilus influenzae*. El modo de acción es vía interferencia con, o inhibición de la síntesis proteica en células intactas y sistemas libres de células.

Propiedades Farmacocinéticas

Existe variación interindividual en la determinación de la farmacocinética de un paciente determinado con función hepática o renal insuficiente y/o inmadura.

Absorción

El succinato sódico de cloranfenicol debe ser hidrolizado a su forma microbiológicamente activa y existe una latencia en la obtención de niveles séricos adecuados, en comparación con la base administrada intravenosamente.

Después de la administración parenteral, con dosis acumulativas se obtiene un pico de 18 µg/mL cada 6 horas. Los niveles séricos promedios fueron de 8-14 µg/mL durante un período de 48 horas.

Distribución

El cloranfenicol se difunde rápidamente, pero su distribución no es uniforme. Las concentraciones mayores son encontradas en hígado y riñón y las más bajas en el cerebro y líquido cefalorraquídeo (LCR). El cloranfenicol ingresa al líquido cefalorraquídeo aún en ausencia de inflamación meníngea, apareciendo en concentraciones que son cerca de la mitad de las encontradas en la sangre.

Metabolismo

El cloranfenicol es inactivado principalmente en el hígado por la glucoronil transferasa.

Eliminación

En adultos con función renal y hepática normales, la mayor parte de la droga es excretada en la orina. A pesar de la pequeña proporción de la droga inalterada excretada en la orina, la concentración de cloranfenicol libre en la orina es relativamente alta. De 8% a 12% es excretado como cloranfenicol libre. Una proporción mayor (30%) se excreta sin cambios después de la administración intravenosa. El resto se excreta como metabolitos inertes, principalmente como glucoronato.

6. CONTRAINDICACIONES

El cloranfenicol está contraindicado en individuos con hipersensibilidad y/o reacciones tóxicas conocidas al producto o sus componentes.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos hematológicos

Se conoce que ocurren discrasias graves y fatales (anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia y depresión de la médula ósea), después de la administración del cloranfenicol. Adicionalmente existen informes de anemia aplásica atribuida al cloranfenicol, resultante después en leucemia. Después de la terapia con esta droga han ocurrido discrasias sanguíneas después de ambas, terapias a corto plazo y prolongadas con esta droga. El cloranfenicol no debe ser usado cuando agentes potencialmente menos dañinos sean efectivos.

Es esencial que las funciones hematológicas se monitoreen cuidadosamente durante el tratamiento con cloranfenicol. Si bien las determinaciones hematológicas pueden detectar tempranamente cambios hematológicos periféricos, tales como leucopenia, reticulocitopenia o granulocitopenia, antes de que se tornen irreversibles, tales determinaciones no se pueden efectuar para detectar depresión de la médula ósea antes del desarrollo de anemia aplásica.

Es deseable que los pacientes sean hospitalizados durante la terapia, de forma que se puedan efectuar las determinaciones de laboratorio y las observaciones clínicas apropiadas.

Se deben efectuar determinaciones hematológicas en línea base y determinaciones repetidas aproximadamente cada dos días durante la terapia. La droga debe ser descontinuada ante la aparición de reticulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia o cualquier otro hallazgo hematológico atribuible al cloranfenicol. Sin embargo, tales determinaciones no excluyen la posibilidad de aparición posterior de la depresión de la médula ósea de tipo irreversible.

Siempre que sea posible se deben evitar cursos repetidos de la droga. El tratamiento no se debe continuar más allá de lo requerido para producir una curación, con el menor o ningún riesgo de recaída de la enfermedad.

Se debe evitar la terapia concurrente con otras drogas que pueden causar depresión de la médula ósea.

Insuficiencia Hepática o Renal

Niveles séricos excesivos de cloranfenicol pueden resultar de la administración de la dosis recomendada a pacientes con función hepática o renal insuficiente, incluyendo los debidos procesos metabólicos inmaduros del infante. La dosis debe ser ajustada de acuerdo o preferiblemente con base a la concentración sérica la cual debe ser determinada a intervalos apropiados.

Síndrome Gris

Se debe tener precaución en la terapia de neonatos prematuros y de término completo para evitar la toxicidad del "Síndrome Gris". Los niveles séricos de la droga deben ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia del neonato (infante recién-nacido).

En infantes y neonatos han ocurrido reacciones tóxicas, incluyendo fatalidades. Los síntomas y signos asociados con esas reacciones, han sido referidas como el "Síndrome Gris". Aunque el "Síndrome Gris" se ha reportado en neonatos nacidos de madres después de haber recibido cloranfenicol durante la labor de parto, en la mayoría de los casos la terapia con cloranfenicol ha sido instituida dentro de las primeras 48 horas de vida. A continuación se presenta un resumen de las determinaciones clínicas y de laboratorio que se ha efectuado en esos pacientes.

Los primeros síntomas aparecieron después de 3 a 4 días de tratamiento continuo con altas dosis de cloranfenicol. Los síntomas aparecieron en el siguiente orden: distensión abdominal con o sin emesis, cianosis pálida progresiva, colapso vasomotor, acompañado frecuentemente por respiración irregular, muerte dentro de pocas horas después del inicio de esos síntomas. El progreso de los síntomas desde el inicio hasta la muerte, se vio acelerado con programas de dosis mayores. Los niveles séricos de droga revelaron concentraciones de cloranfenicol inusualmente altas (sobre 90 µg/mL después de dosis repetidas).

La terminación de la terapia ante evidencia clara de la sintomatología asociada, frecuentemente revirtió el proceso con recuperación completa posterior.

General

El cloranfenicol no debe ser usado en el tratamiento de infecciones triviales o si no está indicado, como en gripes, influenza viral, infecciones de la garganta o como agente profiláctico para prevenir infecciones bacterianas.

El uso de cloranfenicol, al igual que con otros antibióticos, puede resultar en un sobrecrecimiento de organismos no-susceptibles, incluyendo hongos. Si durante la

terapia aparecen infecciones causadas por organismos no-susceptibles, se deben tomar medidas apropiadas.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo cloranfenicol, y puede extenderse en intensidad de diarrea suave a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal en el colon y conducen al crecimiento excesivo de *C. difficile*. Esta bacteria produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de éstas toxinas pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad; asimismo estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea como consecuencia del uso de antibióticos. Una historia médica exhaustiva es necesaria pues se han reportado DACD dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria

El efecto del cloranfenicol sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no ha sido evaluado sistemáticamente. No existe evidencia que sugiera que esta droga pueda afectar esas capacidades.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios para establecer la seguridad de esta droga en el embarazo.

Como el cloranfenicol atraviesa fácilmente la barrera placentaria, la precaución con el uso de esta droga es particularmente importante durante el embarazo final o durante el parto, debido al potencial de efectos tóxicos sobre el feto.

Lactancia

El cloranfenicol se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución en la terapia durante la lactancia, debido a la posibilidad de efectos tóxicos sobre el infante lactante (ej. Síndrome Gris, supresión de médula ósea).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Desórdenes del Sistema Sanguíneo y Linfático

El efecto adverso más serio del cloranfenicol es la depresión de la médula ósea.

Se sabe que después de la administración del cloranfenicol ocurren discrasias sanguíneas graves y fatales (anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia y granulocitopenia). Un tipo irreversible de depresión de la médula ósea, resultante en anemia aplásica con alta tasa de mortalidad, se caracteriza por la aparición, semanas o meses después de la terapia, de aplasia o hipoplasia de la médula ósea. Periféricamente se observa más frecuentemente la pancitopenia, pero en pequeño número de casos solo pueden ser deprimidos uno o dos de los tres principales tipos

de células (eritrocitos, leucocitos, plaquetas). Puede ocurrir un tipo reversible de depresión de la médula ósea relacionado con la dosis e incremento del hierro sérico.

Este tipo de depresión de la médula ósea que se caracteriza por vacuolización de las células eritroides y disminución de los reticulocitos y leucopenia, responde rápidamente al retiro del cloranfenicol.

También se ha reportado hemoglobinuria paroxística nocturna.

Desórdenes del Sistema Inmune: Tanto anafilaxia como reacciones de Herxheimer han ocurrido durante la terapia de la fiebre tifoidea.

Desórdenes Psiquiátricos: delirio, confusión mental, depresión leve.

Desórdenes del Sistema Nervioso: cefalea, neuritis periférica usualmente después de terapia a largo plazo (si esto ocurre, la droga debe ser suspendida rápidamente), vértigo.

Desórdenes Oculares: neuritis óptica, usualmente después de tratamiento a largo plazo (si esto ocurre, la droga debe ser suspendida rápidamente).

Desórdenes Gastrointestinales: náusea, vómito, glositis y estomatitis, aftas, diarrea, dolor abdominal y enterocolitis, pueden ocurrir con baja incidencia.

Desórdenes Cardíacos: Síndrome Gris.

Desórdenes de la Piel y el Tejido Subcutáneo: angioedema, erupciones maculares y vesiculares, urticaria.

Desórdenes Generales y del Sitio de Administración: fiebre.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se ha demostrado que el cloranfenicol retrasa la biotransformación de la tolbutamida, fenitoína y dicumarol en el hombre. El cloranfenicol debe ser usado con precaución si se administra concomitantemente con lincomicina, clindamicina o eritromicina. Experimentos *in vitro* han demostrado que los sitios de unión de la eritromicina, lincomicina, clindamicina y cloranfenicol se superponen y puede ocurrir inhibición competitiva. La terapia con rifampicina disminuye las concentraciones de cloranfenicol. Se ha demostrado que el cloranfenicol aumenta las concentraciones séricas del tacrolimus, cuando esas drogas se administran concurrentemente. Para evitar la toxicidad se recomiendan las disminuciones de las dosis y el monitoreo cuidadoso de los niveles de tacrolimus.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Véase Precauciones Generales.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Hasta el momento no se cuenta con información disponible al respecto.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El cloranfenicol, al igual que otras drogas potentes, debe ser prescrito en las dosis recomendadas para que tenga actividad terapéutica. La inhibición de la mayoría de los organismos sensibles, se debe esperar con concentraciones de 5 a 20 µg/mL. La concentración sérica deseada de la droga activa, debe permanecer dentro de este rango durante la mayor parte del período de tratamiento. Con dosis de 50 mg/Kg/día, divididas en 4 dosis y administradas con intervalos de 6 horas, usualmente se alcanzan y mantienen niveles de esta magnitud.

Excepto en ciertas circunstancias (ej. Infantes prematuros, neonatos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal), no se obtienen dichas concentraciones con dosis menores. Se debe mantener observación cercana del paciente y en el caso de que se presente cualquier reacción adversa, se debe disminuir la dosis o discontinuar la droga, si otros factores en la situación clínica lo permiten.

El inyectable de succinato sódico de cloranfenicol está concebido para uso intravenoso (IV). La administración intramuscular (IM) resulta en niveles séricos bajos, que pueden ser inefectivos. El uso de la vía IM se debe restringir para aquellos paciente en quienes no es posible la administración oral y el uso IV es imposible o impráctico. De acuerdo con esto, se debe considerar la administración de una dosis mayor que la recomendada, cuando se administre por vía intramuscular.

Intravenosa

50 mg/Kg/día en dosis divididas a intervalos de 6 horas, producirán niveles séricos de la magnitud en la cual la mayoría de los microorganismos susceptibles responderán.

Intramuscular

75 mg/Kg/día en dosis divididas a intervalos de 6 horas, con el fin de alcanzar los niveles séricos deseados.

Tan pronto como sea posible, la forma parenteral debe ser sustituida por una forma de dosificación oral, ya que se obtienen niveles séricos adecuados con el cloranfenicol cuando se administra oralmente.

Se recomienda el siguiente método de administración: intravenosamente como una solución al 10% (100 mg/mL) inyectada durante un intervalo de por lo menos un minuto.

La solución de cloranfenicol al 10% (100 mg/mL) se prepara añadiendo 10 mL de un diluyente acuoso, como agua para inyección o inyección de dextrosa al 5%.

Uso en adultos

Los adultos deben recibir 50 mg/Kg/día en dosis divididas con intervalos de 6 horas. En casos excepcionales, los pacientes con infecciones debidas a organismos moderadamente resistentes pueden requerir inicialmente dosis aumentadas de hasta 100 mg/Kg/día para alcanzar los niveles séricos que inhiben al patógeno, pero esas dosis deben ser disminuidas tan pronto sea posible. Los adultos con insuficiencia en la función hepática o renal, o en ambas, tienen disminuida la capacidad para metabolizar y excretar la droga.

En los casos de procesos metabólicos insuficientes, las dosis deben ajustarse acordeamente.

Uso en pacientes pediátricos

Una dosis de 50 mg/Kg/día en dosis divididas con intervalos de 6 horas, es efectiva contra la mayoría de los organismos susceptibles. Las infecciones severas (ej. Bacteriemia o meningitis), donde se desean niveles de droga adecuados en el líquido cefalorraquídeo, pueden requerir dosis de hasta 100 mg/Kg/día; sin embargo, se recomienda la disminución de la dosis a 50 mg/Kg/día tan pronto como sea posible.

Los pacientes pediátricos con función hepática o renal insuficiente, pueden retener cantidades excesivas de la droga.

Uso en neonatos

Un total de 25 mg/Kg/día en 4 dosis iguales con intervalos de 6 horas, usualmente produce y mantiene concentraciones en suero y tejido adecuadas para controlar la mayoría de las infecciones para las cuales está indicada la droga. *Estas recomendaciones de dosificación son extremadamente importantes, ya que la concentración sérica en todos los neonatos prematuros y de término completo menores de dos semanas de edad, difiere de la de otros infantes.* Esta diferencia se debe a variaciones en la madurez de las funciones metabólicas del hígado y renales.

Dosis aumentadas en esos pacientes, demandadas por infecciones severas, se debe dar solamente para mantener las concentraciones séricas dentro de un rango efectivo terapéuticamente. Después de las primeras dos semanas de vida, los neonatos de término completo pueden recibir un total de hasta 50 mg/Kg/día, dividido igualmente en 4 dosis con intervalos de 6 horas.

Cuando dichas funciones están inmaduras (o seriamente insuficientes en los adultos), se encuentran concentraciones séricas elevadas de la droga, con tendencia a aumentar con dosis sucesivas.

Uso en pacientes con procesos metabólicos inmaduros

En infantes jóvenes y otros pacientes pediátricos cuyas funciones metabólicas se sospechan inmaduras, una dosis de 25 mg/Kg/día producirá usualmente concentraciones séricas terapéuticas de la droga. Particularmente en esos pacientes,

la concentración sérica debe ser monitoreada cuidadosamente por técnicas farmacológicas, cuando sea posible.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El cloranfenicol está contraindicado en individuos con hipersensibilidad y/o reacciones tóxicas conocidas al producto o sus componentes.

15. PRESENTACIONES

Caja con 1 frasco ampula de vidrio con 1 g y diluyente con 5 ml.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Su venta requiere receta médica.

No se administre en el embarazo y lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. SSA IV	IPP No.
45212	093300415D0116

® Marca Registrada