



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLORANFENICOL - PREDNISOLONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación. Corticosteroides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01CA02.

3.1. Farmacodinamia

Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico sintético de amplio espectro con actividad bacteriostática, aunque en concentraciones elevadas puede resultar bactericida frente a algunas especies susceptibles. Inhibe la síntesis de proteínas en microorganismos sensibles al unirse a la subunidad ribosomal 50S, impidiendo con ello la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena proteica en formación.

Se ha postulado que dicha actividad inhibidora de la síntesis proteica podría también ocurrir en células de alta tasa de proliferación de mamíferos, como las de la médula ósea.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) comunes en infecciones oftálmicas, como:

Gram positivos (+): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*.

Gram negativos (-): *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella lacunata*, *Escherichia coli* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Prednisolona

La prednisolona es un glucocorticoide sintético de acción intermedia que al aplicarse tópicamente a la conjuntiva suprime la respuesta inflamatoria a los agentes químicos, mecánicos e inmunológicos. Aunque no se conoce con precisión su modo de acción, se sabe que los corticoesteroides en general reducen el edema, los depósitos de fibrina, la dilatación capilar y la migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Adicionalmente, disminuyen la proliferación capilar y de fibroblastos, los depósitos de colágeno y la cicatrización.

Se cree que la acción antiinflamatoria podría implicar la interacción con un receptor intracelular que induce la expresión de una proteína específica (lipocortina 1) inhibidora de la actividad de fosfolipasa A2, enzima que regula la síntesis de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, el cual constituye un precursor de mediadores químicos (leucotrienos y prostaglandinas) de inflamación.

3.2. Farmacocinética

Cloranfenicol

No se ha estudiado la farmacocinética del cloranfenicol tras su administración tópica ocular. Se conoce que alcanza concentraciones microbiológicamente efectivas en humor acuoso y existe evidencia que sugiere una absorción sistémica de escasa magnitud.

Cuando se administra por vía parenteral se une a proteínas plasmáticas en un 60% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza en el hígado a productos inactivos que se excretan, junto a un 30% de cloranfenicol intacto, por la orina. Exhibe una vida media de eliminación de 1,5 – 4,1 horas.

Prednisolona

Luego de su instilación en el saco conjuntival la prednisolona es absorbida a las estructuras oculares, humor acuoso y, posteriormente, a la circulación sistémica. Sin embargo, debido a su baja concentración en las dosis oftálmicas usuales, su biodisponibilidad sistémica es mínima y carente de importancia clínica.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Cloranfenicol

No existe información disponible relativa al potencial carcinogénico y mutagénico del cloranfenicol, ni de sus efectos sobre la fertilidad.

Los estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos expuestos por vía oral a dosis 5000 veces (o más) superiores a sus equivalentes por vía oftálmica en humanos revelaron fetotoxicidad (reabsorción embrionaria y muerte fetal) y teratogenicidad en ratas (onfalocele, hernia umbilical y retardos de osificación).

Prednisolona

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico y mutagénico de la prednisolona, ni sus efectos sobre la fertilidad. En los ensayos de reproducción se evidenció teratogenicidad (paladar hendido) en ratones con la administración sistémica y oftálmica del fármaco.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que responden a prednisolona, en las que existe una infección superficial causada por gérmenes susceptibles al cloranfenicol.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Ungüento oftálmico (cloranfenicol 1% / prednisolona 0,5%)

Adultos y niños mayores de 2 años

1 aplicación en el ojo afectado 3 veces al día (cada 8 horas).

La duración del tratamiento dependerá de la severidad de la infección y de la respuesta clínica del paciente, según criterio médico.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Ungüento oftálmico

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Presionar suavemente el dispensador hasta liberar una pequeña cantidad del producto (línea de aproximadamente 1.5 cm de largo) en el fondo de saco conjuntival, mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Cerrar el ojo y moverlo en todas direcciones para distribuir el medicamento.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

No aplicar en exceso, con mayor frecuencia, ni por más o menos tiempo del indicado por el médico.

Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. El ungüento deberá administrarse de último.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Con cloranfenicol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Depresión de la médula ósea y anemia aplásica fatal.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Urticaria, dermatitis máculopapular y vesicular, fiebre, angioedema y anafilaxia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Sensación quemante, sensación punzante, ardor, irritación y visión borrosa transitoria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Síndrome gris (en niños menores de 2 años).

Con prednisolona

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Irritación ocular, hiperemia, dolor, sensación de cuerpo extraño, aumento de presión intraocular, midriasis, infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas o virales), perforación escleral o corneal, cataratas (incluida la catarata subcapsular posterior).

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Disgeusia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción, prurito, urticaria.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han reportado interacciones medicamentosas con la co-administración oftálmica de cloranfenicol y prednisolona.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con la administración oftálmica de cloranfenicol se han descrito casos raros de mielosupresión que incluyen anemia aplásica ocasionalmente fatal. Por ello, el uso del producto para el tratamiento de infecciones oculares debe limitarse sólo a procesos graves causados por gérmenes comprobadamente susceptibles y en los que otros antibióticos de menor riesgo resulten inefectivos o estén contraindicados. Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar control hematológico periódico.

El uso conjunto del producto y medicamentos con potencial mielosupresor aumenta el riesgo de depresión de la médula ósea. Por lo tanto, se deben evitar tales combinaciones.

En neonatos y prematuros el uso de cloranfenicol se ha asociado a la aparición de un cuadro de toxicidad conocido como síndrome gris causado por la acumulación sérica del antibiótico como resultado de la inmadurez de los sistemas de depuración hepática y renal de estos pacientes. Las manifestaciones se presentan usualmente a los 2-9 días de iniciado el tratamiento e incluyen: desgano alimenticio, distensión abdominal con o sin emesis, cianosis pálida progresiva, colapso vasomotor acompañado de respiración irregular y, pocas horas después, la muerte. Aunque en la mayoría de los casos la reacción ocurre en recién nacidos tratados durante las primeras 48 horas de vida, se ha reportado también en niños de hasta 2 años de edad y en neonatos cuyas madres recibieron cloranfenicol durante los últimos días del embarazo o en el parto.

El uso prolongado del producto puede ocasionar el sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación del producto ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos, incluida la prednisolona, puede causar aumentos de presión intraocular, glaucoma, catarata subcapsular posterior, lesión del nervio óptico y alteraciones de la agudeza y del campo visual.

El uso prolongado igualmente puede suprimir la respuesta inmune y, con ello, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias (virales, fúngicas y bacterianas), exacerbar una infección pre-existente y enmascarar sus signos clínicos.

En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica el uso de corticosteroides oftálmicos aumenta el riesgo de perforación.

Usar con precaución en pacientes con lesiones pre-existentes del epitelio ocular, predisposición a la hipertensión ocular y a la formación de cataratas (p.e. los diabéticos) o con patologías que provocan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica.

Durante el tratamiento se debe evitar el uso de lentes de contacto

8.2. Embarazo

Dado que en animales de experimentación se ha evidenciado teratogenicidad asociada a la administración de cloranfenicol por vía sistémica y al uso tópico ocular de prednisolona, y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de dichos principios en mujeres embarazadas, el uso de éstos como ungüento oftálmico durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el cloranfenicol y la prednisolona se excretan en la leche materna tras su administración oftálmica y no se dispone de información sobre la seguridad de éstos durante la lactancia, sumado al riesgo de mielosupresión y de síndrome gris asociado al cloranfenicol, se debe evitar el uso del producto en ese período. En caso de ser imprescindible su empleo por no existir otra alternativa terapéutica, suspendas la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Mielosupresión asociada a la exposición previa al cloranfenicol.

Historia personal o familiar de discrasias sanguíneas, incluyendo anemia aplásica.

Infecciones oculares virales, fúngicas, micobacterianas o causadas por bacterias cuya susceptibilidad al cloranfenicol se desconoce.

Glaucoma.

Cataratas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños menores de 2 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con la administración tópica ocular de cloranfenicol y/o prednisolona. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna manifestación local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

Lavar el ojo con abundante agua tibia.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2018