

APROVADO EM

INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Micetinoftalmina 5 mg/ml Colírio, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de colírio, solução contém 5 mg de cloranfenicol como substância ativa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.

Límpido, incolor a ligeiramente amarelado e isento de partículas em suspensão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Micetinoftalmina, colírio, solução, está indicado:

- no tratamento tópico das infecções oculares, causadas por microorganismos sensíveis ao cloranfenicol;
- nas conjuntivites;
- no tracoma;
- nas queratites ou queratoconjuntivites;
- nas blefarites;
- nas dacriocistites;
- nas úlceras da córnea.

4.2 Posologia e modo de administração

Uso oftálmico.

Posologia

A posologia aconselhada é, em média, uma a duas gotas de colírio, quatro a seis vezes ao dia. Se necessário, a posologia pode ser ajustada de acordo com a intensidade da infecção.

Correntemente utiliza-se o colírio durante o dia e a pomada oftálmica (Micotinoftalmina) à noite.

Modo de administração

O modo de administração, consiste em aplicar a dose de Micetinoftalmina, colírio, solução, indicada pelo médico, no(s) olho(s) afetado(s). Evitar o contacto do frasco com o olho.

Duração do Tratamento

Dada a acção do cloranfenicol ser predominantemente bacteriostática, a terapêutica deve ser continuada até, pelo menos, 48 horas após a cura ser confirmada.

No caso de persistência ou agravamento dos sintomas dever-se-á consultar um médico.

4.3 Contraindicações

Micotinoftalmina, colírio, solução, está contraindicado:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- em crianças com menos de seis meses de idade.
- em doentes com antecedentes de insuficiência medular.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Micotinoftalmina, colírio, solução, não deve ser utilizada de forma prolongada e/ou em tratamentos repetidos e frequentes dado que nessas condições pode favorecer:

- o aparecimento de aplasias medulares e discrasias sanguíneas (anemia aplástica, anemia hipoplástica, neutropénia, trombocitopénia e granulocitopénia);
- desequilíbrios da flora local, permitido o crescimento de microorganismos não susceptíveis, como os fungos;
- superinfecção.

Recomenda-se que indivíduos que estão a fazer, concomitantemente, tratamento com outro(s) colírio(s), com substâncias ativas diferentes, aguardem 15 minutos de intervalo entre as aplicações.

Evitar a terapêutica concomitante com medicamentos que produzem depressão medular.

O uso prolongado de Micetinoftalmina, colírio, solução, é um fator de risco ao aparecimento de mielodisplasias, embora este risco esteja maximizado na administração sistémica do cloranfenicol.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cloranfenicol inibe de forma irreversível as enzimas microssomais hepáticas, como o citocromo P450, e por conseguinte, pode prolongar a semi-vida dos medicamentos que são metabolizados por este sistema. Entre estes medicamentos estão o dicumarol, a fenitoína, a clorpropamida e a tolbutamida.

Da mesma forma, outros medicamentos podem alterar a eliminação do cloranfenicol. A administração crónica de fenobarbital ou a administração aguda de rifampicina encurta a semi-vida do antibiótico, presumivelmente por indução enzimática e pode resultar em níveis sub-terapêuticos do medicamento.

Existe a possibilidade de antagonismo do cloranfenicol e outros agentes antimicrobianos, em particular β -lactâmicos e aminoglicosídeos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança da utilização do cloranfenicol durante a gravidez e aleitamento não está totalmente estabelecida.

O seu uso, deverá ser controlado diretamente pelo médico, que deve avaliar a razão benefício/risco mais favorável para cada caso.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência dos efeitos indesejáveis foi definida como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: alergia local, sob a forma de conjuntivite de contacto, prurido ou sensação de queimadura, edema angioneurótico, urticária, dermatites vesicular e maculopapular.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/>infarmed/submissaoram

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de ocorrer sobredosagem pela aplicação de elevadas quantidades do medicamento Micetinoftalmina, colírio, solução, ou pela sua ingestão accidental poderão surgir as seguintes complicações: náuseas, vômitos, paladar desagradável, diarreia, irritação perineal, visão turva, parestesias digitais, perda simétrica de células ganglionares da retina, atrofia do nervo óptico, e complicações hematológicas. Nesta situação deve ser imediatamente procurada assistência médica/hospitalar.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.1.1 - Medicamentos usados em afecções oculares. Anti-infecciosos tópicos. Antibacterianos, código ATC: S01AA01

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro, com atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, Rickettsias, alguns vírus e espiroquetas. A sua atividade principal é bacteriostática, embora possua atividade bactericida, para certas espécies, tal como *H. Influenzae*.

O cloranfenicol inibe a síntese proteica em bactérias e em menor grau, em células eucarióticas. A substância penetra rapidamente nas células bacterianas, provavelmente por um processo de difusão facilitada. O cloranfenicol atua fundamentalmente por ligação reversível com a subunidade ribossómica 50 S (próximo do local de ação dos antibióticos macrólidos e da clindamicina, a qual é

inibida de forma competitiva). Embora a ligação do RNAt ao codão do local de reconhecimento da subunidade ribossómica 30 S não seja modificada, parece que o fármaco impede a ligação da extremidade contendo aminoácido do RNAt aminoacil ao local receptor na subunidade ribossómica 50 S. A interação entre a peptidiltransferase e o seu substrato aminoácido não se realiza e a formação da ligação peptídica é inibida.

O cloranfenicol pode, também, inibir a síntese proteica mitocondrial em células de mamíferos, talvez porque os ribossomas mitocondriais se assemelhem mais aos ribossomas bacterianos (ambos são 70 S) que aos ribossomas citoplasmáticos 80 S das células de mamíferos. As células eritropoiéticas de mamíferos parecem ser particularmente sensíveis ao fármaco.

A resistência das bactérias gram-negativas ao cloranfenicol é provocada pela presença de um plasmídio adquirido por conjugação e deve-se à presença de uma acetiltransferase específica que inativa o fármaco. Os derivados acetilados do cloranfenicol não conseguem ligar-se aos ribossomas bacterianos. As estirpes de *H. Influenzae* que são resistentes ao cloranfenicol contêm plasmídios que não apenas codificam a produção de acetiltransferase, mas invariavelmente também a resistência às tetraciclinas; elas também podem codificar uma β -lactamase que é mediadora da resistência à ampicilina. Embora a resistência ao cloranfenicol em geral seja decorrente da acetilação do fármaco, também foram relatados casos de diminuição da permeabilidade dos microorganismos (encontrada em *E. Coli* e *Pseudomonas*) e mutação de insensibilidade ribossómica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O cloranfenicol é rapidamente absorvido no tracto gastrointestinal após administração oral, distribui-se por todo o organismo, originando uma concentração no fluido cerebroespinal de cerca de 50% da concentração sanguínea. Uma dose única de cloranfenicol a 1% em pomada oftálmica produz concentrações no humor aquoso de cerca de 2 microgramas/ml às 2 horas, decrescendo para 1 microgramas/ml ao fim de 4 horas; aplicações repetidas com intervalos de 15 minutos podem originar concentrações superiores a 77 microgramas/ml.

O cloranfenicol apresenta uma semi-vida plasmática de 2 a 5 horas, um volume de distribuição de cerca de 0,5 a 1 litro/Kg, uma eliminação plasmática de 4 ml/minuto/Kg, e a sua ligação às proteínas do plasma é de cerca de 40 a 60%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda / dose repetida:

O cloranfenicol produz dois importantes efeitos adversos em humanos. Um deles é geralmente irreversível e habitualmente fatal - anemia aplástica, e o outro é reversível – supressão medular.

Potencial carcinogénico:

Estudos em ratinhos revelaram um aumento da incidência de linfomas e carcinoma hepatocelular, aquando da administração de cloranfenicol por via oral. No entanto, em 1982 e 1987, a IARC ("International Agency for Research on Cancer") concluiu não estarem disponíveis adequados testes de carcinogenicidade, em animais, ao cloranfenicol. O cloranfenicol não consta nas listagens do NTP ("United States National Toxicology Program").

Mutagenicidade / Genotoxicidade:

O cloranfenicol revelou causar ruptura na cadeia de DNA, em células bacterianas, e inibir a síntese de DNA em linfócitos e num bacteriófago de *E. coli*.

O Cloranfenicol foi testado, numa variedade de ensaios, para avaliação da actividade mutagénica. A maioria destes ensaios foi bem estabelecida e utilizaram métodos bem validados. No geral o cloranfenicol deu resultados negativos nos testes de mutação inversa bacteriana, nos ensaios para reparação de DNA em bactérias, no teste letal dominante em roedores e *D. melanogaster*, no teste CHO/HGPRT, num teste para troca das cromátides irmãs em linfócitos humanos, no teste de micronucleus, e num teste para ligação de ADN. Os testes para inibição de crescimento em *E. coli* também deram negativos e, além disso, o cloranfenicol, por vezes, foi usado como controlo negativo neste ensaio. Houve excepções isoladas a estes resultados negativos. No entanto, o único tipo de teste que deu resultados positivos, constantemente, foi o teste para indução de aberrações cromossómicas. Anomalias cromossómicas foram observadas nos linfócitos humanos tratados "in vitro" com cloranfenicol, na medula óssea de rato, em animais cujo cloranfenicol foi administrado em doses de 50 mg/Kg i.p. ou i.m., e em fígado de rato (geração F1).

A falha do cloranfenicol em dar resultados positivos no teste de Ames foi atribuída, por um grupo de autores, à sua toxicidade bacteriana. Nos seus estudos, o isómero D (-)-treo, do cloranfenicol, deu resultados negativos no teste de Ames, como previamente observado em vários outros estudos; foi também tóxico às estirpes bacterianas usadas, TA100 e TA1535. Porém, o isómero L(+)-treo que não é usado terapeuticamente revelou ser muito menos tóxico e pode ser testado a concentrações mais altas; com o isómero, foi demonstrada uma relação dose/resposta mutagénica em ambas as estirpes usadas.

Toxicidade de reprodução:

Segundo a TGA ("Terapeutic Goods Administration"), na Austrália, o cloranfenicol faz parte da categoria A.

APROVADO EM

INFARMED

Categoria A – Fármacos que foram administrados a um largo número de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado um aumento na frequência de malformações ou outros efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, nos fetos.

Segundo a FDA ("United States Food and Drug Administration") o cloranfenicol faz parte da categoria C.

Categoria C - Estudos demonstraram que o fármaco exerce efeitos teratogénicos ou embriocidas em animais, mas não há nenhum estudo controlado em mulheres, ou disponível em animais ou mulheres.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido bórico
Borato de sódio
Hipromelose
Água purificada
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio a 10 % (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Não estão descritas na bibliografia.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 24 meses.
Após a primeira abertura do frasco conta-gotas: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conserver no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Conserver bem fechado e na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco conta-gotas de LDPE com tampa de HDPE.
Embalagem com 1 frasco conta-gotas com 5 ml de colírio, solução.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

APROVADO EM

INFARMED

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser entregues na farmácia a fim de serem eliminados de acordo com as exigências em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 69 B
Queluz de Baixo
2730-055 - Barcarena
Portugal
Tel: 214 340 000
Fax: 214 340 099
E-mail: geral@davi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9989426 - 5 ml de colírio, solução, 5 mg/ml, frasco conta-gotas de LDPE com tampa de HDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de março de 1986

Data de revisão: 15 de junho de 2007

Data da última renovação: 15 de junho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

7 de setembro de 2018