

Cloramfenicolo

Prof. Francesco Scaglione

Farmacologo Clinico, Università degli Studi di Milano, Milano

Dott. Andrea Passani

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica,
Università di Pisa, Pisa*



Cloramfenicolo

Prof. Francesco Scaglione

Farmacologo Clinico, Università degli Studi di Milano, Milano

Dott. Andrea Passani

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica,
Università di Pisa, Pisa*

Indice

Introduzione	3
Spettro d'azione	3
Uso in oftalmologia	3
Tattamento delle congiuntiviti/infezioni oculari superficiali.....	4
Tattamento delle cheratiti	7
Profilassi pre- e postoperatoria	8
Sicurezza	10
Conclusioni	11
Bibliografia.....	11

Cloramfenicolo

Prof. Francesco Scaglione

Farmacologo Clinico, Università degli Studi di Milano, Milano

Dott. Andrea Passani

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa, Pisa

Anno XXI, N. 11, luglio 2018

ISBN 978 88 6756 341 8

ISSN 2035-0252

Redazione

Giulia Barbagioanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara Di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997.

Finito di stampare nel mese di luglio 2018 da Geca S.r.l., San Giuliano Milanese (MI).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l. né di NTC S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo incondizionato di NTC S.r.l.

NTAITOP500334

Cloramfenicolo

Introduzione

Cloramfenicolo (o cloranfenicolo) è un antibiotico batteriostatico che, tuttavia, nei confronti di *Haemophilus influenzae*, pneumococco e meningococco può essere battericida. Scoperto da J. Ehrlich nel 1947 come prodotto del batterio *Streptomyces venezuelae*^[1] e attualmente ottenuto per sintesi chimica, cloramfenicolo (CAF) ha efficacia su un vasto spettro di batteri Gram-positivi e Gram-negativi^[2,3]. Grazie al suo ampio spettro d'azione il CAF è stato largamente impiegato per uso sistemico fino alla scoperta (nei primi anni '50) di un aumentato rischio di aplasia midollare correlato al trattamento sistemico con questa molecola^[4-10]. A seguito della scoperta della tossicità midollare e all'introduzione di nuovi antibiotici con spettro d'azione simile, il CAF ha subito un ridimensionamento del suo impiego per via sistemica.

Nonostante il suo ridotto uso sistemico il CAF viene ancora oggi largamente impiegato in oftalmologia grazie al suo ampio spettro d'azione, all'ottima permeabilità in camera anteriore e all'eccellente tollerabilità. Inoltre, il suo scarso uso sistemico ha limitato ampiamente l'emergenza di resistenza, facendo mantenere quasi inalterate le caratteristiche di efficacia.

Spettro d'azione

Il CAF è attivo su un largo numero di Gram-positivi e Gram-negativi nei confronti dei quali svolge un'azione sostanzialmente batteriostatica. Attività battericida si può tuttavia ottenere per alte concentrazioni di CAF nei confronti di *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*^[11]. I principali patogeni suscettibili al CAF sono riportati nella **Tabella 1**^[12]; i dati riportati si riferiscono a rilevazioni fatte prima del 2000. Tuttavia, bisogna notare che negli ultimi anni non ci sono state variazioni significative della sensibilità dei germi al cloramfenicolo, come descritto in seguito.

Uso in oftalmologia

In oftalmologia il cloramfenicolo viene largamente impiegato grazie al suo ampio spettro d'azione, all'ottima permeabilità in camera anteriore e alla sua elevata tollerabilità locale. Il cloramfenicolo 0,5% presenta infatti un'ottima penetrazione corneale raggiungendo

Tabella 1. Efficacia di cloramfenicolo *in vitro*

Organismo	Percentuale di ceppi suscettibili
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-resistente	100*
<i>Staphylococcus aureus</i>	94,5**
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente	82,4**
Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti	73,9**
Streptococchi gruppo B	99
Enterococchi	68**
Enterococchi vancomicina-resistenti	68**
<i>Neisseria meningitidis</i>	100
<i>Haemophilus influenzae</i>	99,2*
<i>Moraxella catarrhalis</i>	100
<i>Escherichia coli</i>	75
<i>Salmonella typhi</i>	95
<i>Shigella</i> spp	90
<i>Clostridium</i> spp	100
<i>Bacteroides fragilis</i>	98

* Dati UK. ** Dati europei.

Modificata graficamente da^[12]

un picco intracamerulare di 0,11 $\mu\text{g/ml}$ dopo 45 minuti dall'instillazione, con una biodisponibilità oculare del 16,2%^[13]. La buona biodisponibilità oculare è stata confermata da studi più recenti che indicano una concentrazione in camera anteriore di $0,23 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ per la formulazione in sospensione e di $0,13 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ per la formulazione in gel dopo una singola somministrazione^[14]. Le concentrazioni raggiunte dal CAF sia sulla superficie oculare sia in camera anteriore risultano ampiamente sufficienti per l'attività antibatterica.

Per quanto riguarda l'assorbimento sistemico, è stato dimostrato che la somministrazione topica di CAF non determina quantità dosabili di farmaco a livello sistemico^[15]. Pertanto, i rischi di effetti avversi sistemici si possono considerare trascurabili.

I principali ambiti d'impiego di questo farmaco in oftalmologia sono:

1. Trattamento delle congiuntiviti
2. Trattamento delle cheratiti
3. Profilassi pre- e postoperatoria.

Trattamento delle congiuntiviti/infezioni oculari superficiali

La congiuntivite batterica rappresenta una delle più frequenti patologie oculari con un'incidenza annuale di circa 135 nuovi casi ogni 100.000 abitanti^[16,17] e un costo complessivo negli USA compreso tra 377 e 857 milioni di dollari per anno (costi diretti e indiretti)^[18]. Circa l'1% di tutte le visite di primo livello effettuate negli USA e in UK è correlato alla congiuntivite^[19,20] e ben il 70% dei pazienti affetti dalla forma acuta si rivolge ai servizi sanitari di urgenza (Pronto Soccorso Oculistico) o di primo livello. L'etiologia batterica interessa in particolar modo i bambini, tra i quali rappresenta la prima causa di congiuntivite^[21,22] e una delle più frequenti cause di esclusione dall'ambiente scolastico^[23].

Da un punto di vista etiologico le congiuntiviti batteriche dell'adulto sono sostenute da (in ordine di frequenza)^[24,25]:

1. Stafilococchi (tra cui il più frequente è lo *Staphylococcus aureus*)
2. *Streptococcus pneumoniae*
3. *Haemophilus influenzae*

Le congiuntiviti batteriche del bambino sono invece più frequentemente sostenute da (in ordine di frequenza)^[25-29]:

1. *Haemophilus influenzae*
2. *Streptococcus pneumoniae*
3. *Moraxella catarrhalis*

La terapia della congiuntivite batterica si basa essenzialmente sull'impiego di antibiotici topici, mentre l'impiego di antibiotici sistemici è riservato ai casi

più complessi. L'impiego di antibiotici topici è infatti in grado di ridurre la durata e l'intensità della malattia favorendo il rientro sul posto di lavoro o nell'ambiente scolastico e riducendo i costi indiretti della malattia; per questi motivi l'impiego di una terapia antibiotica topica è considerato un'evidenza di livello A^[30,31]. Sempre di livello A è l'evidenza di impiegare antibiotici topici ad ampio spettro che siano possibilmente attivi sui principali patogeni responsabili (stafilococchi, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*)^[30,32].

IL CAF è attivo su quasi tutti i patogeni più frequentemente coinvolti nella patogenesi della congiuntivite ed è considerato l'antibiotico topico di scelta per il trattamento della congiuntivite batterica in UK, Australia e Nuova Zelanda^[33,34]; inoltre, numerose pubblicazioni lo indicano come terapia di prima scelta^[33]. Il CAF presenta infatti elevata efficacia nei confronti di tutti i patogeni più frequentemente causa di congiuntivite nell'adulto e nel bambino. L'efficacia *in vitro* del CAF sui suddetti patogeni è riportata nella **Tabella 1**^[12] e nella **Tabella 2**^[35].

Il CAF, oltre a presentare un ampio spettro d'azione, è caratterizzato da un bassissimo tasso di resistenza batterica che si è mantenuto costante negli ultimi decenni grazie allo scarso impiego sistemico di questo antibiotico. Un recente studio^[36] ha infatti dimostrato che, nell'arco di 12 anni (dal 2001 al 2012), non si sono registrate significative variazioni della resistenza batterica al CAF sia per quanto riguarda i

Tabella 2. Efficacia *in vitro* di vari antibiotici topici in corso di congiuntivite e blefarite

Antibiotici	Percentuale suscettibile ^a	Congiuntivite	Blefarite	Totale
Cloramfenicolo	94%	10 ^b	9	19
Bacitracina/polimixina B	93%	10	5	15
Ofloxacina	88%	7	5	12
Sulfametoxazolo	87%	7	4	11
Ciprofloxacina	85%	5	3	8
Trimetoprim/polimixina B	84%	5	2	7
Norfloxacina	82%	4	2	6
Gentamicina	80%	3	2	5
Bacitracina	79%	3	2	5
Trimetoprim	73%	2	2	4
Tobramicina	70%	2	2	4
Neomicina	67%	2	2	4
Eritromicina	49%	1	1	2
Polimixina B	27%	0	0	0

^a Percentuale di suscettibilità ai singoli agenti antibiotici e alle loro combinazioni dei ceppi batterici isolati da pazienti che si erano presentati con congiuntivite (n = 385) e blefarite (n = 173).

^b Numero di agenti antibiotici e delle combinazioni che erano significativamente meno suscettibili.

Modificata graficamente da^[35]

Gram-positivi (prima causa di congiuntivite batterica, resistenza compresa tra 0 e 8%) sia per quanto riguarda i Gram-negativi. Riguardo a questo studio è importante sottolineare due aspetti:

1. I Gram-positivi, che sono i principali agenti etologici della congiuntivite batterica, rimangono altamente sensibili a cloramfenicolo (il 94-95% dei ceppi batterici sono sensibili).
2. La resistenza a cloramfenicolo è rimasta inalte-

rata in un lungo periodo di tempo nonostante l'elevato uso topico che in UK si fa di questo agente antibiotico (**Tabella 3**). Questo suggerisce che l'impiego topico del farmaco incida poco sull'emergenza di resistenza.

In Italia i patogeni responsabili di congiuntivite sono sovrapponibili a quelli precedentemente descritti. Dal punto di vista dell'efficacia, un recente studio condotto da Grandi et al.^[37] ha indagato l'andamento

Tabella 3. Resistenza a cloramfenicolo in UK nell'arco di 12 anni

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Isolati positivi	115	152	135	161	110	85	90	66	86	84	100	116
Tutti gli isolati resistenti a cloramfenicolo (%)	12 (10,4)	7 (4,6)	9 (6,7)	18 (11,2)	18 (16,4)	9 (10,6)	5 (5,6)	2 (3,0)	5 (5,8)	5 (6,0)	14 (14,0)	5 (4,3)
N. di isolati Gram-positivi (%)	95 (82,6)	105 (69,1)	96 (71,1)	101 (62,7)	75 (68,2)	70 (82,4)	70 (77,8)	59 (89,4)	79 (91,9)	66 (78,6)	70 (70,0)	91 (78,4)
Isolati Gram-positivi resistenti a cloramfenicolo (%)	6 (6,32)	1 (1,0)	3 (3,1)	3 (3,0)	6 (8,0)	1 (1,4)	3 (4,2)	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)	1 (1,4)	2 (2,2)
N. di isolati Gram-negativi (%)	20 (17,4)	47 (30,9)	39 (28,9)	60 (37,3)	35 (31,8)	15 (17,7)	20 (22,2)	7 (10,6)	7 (8,1)	18 (21,4)	30 (30,0)	25 (21,6)
Isolati Gram-negativi resistenti a cloramfenicolo (%)	6 (30,0)	6 (12,8)	6 (15,4)	15 (25,0)	12 (34,3)	8 (53,3)	2 (10,0)	2 (28,6)	3 (42,9)	5 (27,8)	13 (43,3)	3 (12,0)

Modificata graficamente da^[36]

dell'efficacia di vari preparati antibiotici nell'arco di 20 anni (dal 1995 al 2004 e dal 2005 al 2014) dimostrando come il CAF abbia mantenuto inalterata la propria efficacia nei confronti dei principali Gram-

positivi responsabili di congiuntivite batterica. L'efficacia a lungo termine di cloramfenicolo è stata dimostrata sia per le congiuntiviti dell'adulto (*Tabella 4*) che per le congiuntiviti del bambino (*Tabella 5*).

Tabella 4. Confronto di suscettibilità (%) negli adulti nei due periodi: 1995-2004 (A) e 2005-2014 (B)

	Streptococchi		Stafilococchi		Pseudomonas		Enterobacteriaceae		Moraxella		Haemophilus		Pasteurella		CoNS
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
Ampicillina	94,94	92,09	27,81	27,77	6,96	5,09	14,03	11,73	71,54	59,77	37,5	45,83	77,56	56,52	39,17
Cloramfenicolo	94,55	94,33	69,27	76,27	17,09	8,61	53,3	57,5	94,31	91,73	87,5	93,05	96,46	89,13	68,1
Tetraciclina	64,2	66,48	69,93	69,07	16,45	10,18	20,25	24,12	80,49	83,08	62,5	69,44	81,1	80,43	56,37
Neomicina	1,17	3,43	71,12	66,84	17,09	36,01	45,87	58,28	16,26	29,7	0	12,05	16,53	15,22	64,09
Netilmicina	19,45	26,89	90,6	89,99	46,83	78,28	85,95	81,75	68,29	78,57	37,5	76,39	69,68	86,96	78,4
Amikacina	2,33	6,65	76,56	75,24	70,89	80,23	85,53	76,27	29,27	50	62,5	41,67	32,28	54,35	64,81
Ciprofloxacina	76,85	67,22	82,53	68,31	95,94	93,15	92,37	87,74	93,33	88,72	100	90,28	95,55	95,65	55,36
Ofloxacina	48,25	65,79	85,81	68,88	61,39	75,15	88,43	82,14	91,06	87,21	87,5	90,28	96,46	95,65	49,5
Gentamicina	5,06	6,16	83,69	64,41	43,67	68,86	78,1	69,36	40,65	47,37	62,5	41,67	42,12	47,83	47,92
Tobramicina	2,33	2,1	77,85	56,16	69,62	72,41	67,77	58,67	21,95	36,09	25	13,89	24,01	36,96	38,2
Norfloxacina	26,93	22,72	80,5	56,89	75,32	84,34	85,95	76,79	90,24	81,58	87,5	86,11	97,64	95,65	41,92
Lomefloxacina	29,02	25,03	79,22	64,63	81,9	82,58	88,82	80,7	91,57	80,83	87,5	86,11	93,23	95,65	43,49
Moxifloxacina*	****	95,71	****	83,85	****	72	****	87,16	****	96,21	****	92,5	****	93,33	77,36
Levofloxacina**	****	91,36	****	75,32	****	90,57	****	89,37	****	94,5	****	92,86	****	94,59	62,37

■ Suscettibilità bassa ■ Suscettibilità alta □ Diminuzione della suscettibilità

* Introdotta nel 2010; ** Introdotta nel 2006; CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi

Modificata graficamente da^[37]

Tabella 5. Confronto di suscettibilità (%) nei bambini nei due periodi: 1995-2004 (A) e 2005-2014 (B)

	Streptococchi		Stafilococchi		Pseudomonas		Enterobacteriaceae		Moraxella		Haemophilus		Pasteurella		CoNS
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
Ampicillina	84,14	84,7	27,68	23,69	21,05	4,28	14,28	10,91	26,31	52,66	56,41	44,5	70,68	75	39,13
Cloramfenicolo	90,34	95,14	71,19	79,44	26,31	8,57	50	70,91	97,89	96,45	92,31	98,35	96,24	100	72,46
Tetraciclina	58,62	61,4	69,49	76,65	26,31	5,71	35,71	27,27	80	84,02	79,49	81,32	88,72	85,71	65,22
Neomicina	0,23	2,23	77,4	71,08	21,05	36,14	57,14	56,36	15,79	17,75	5,13	15,93	12,78	21,43	66,67
Netilmicina	16,32	24,01	92,09	90,94	47,37	74,28	67,85	74,54	68,42	73,96	56,41	75,27	78,19	82,14	81,16
Amikacina	1,61	4,76	76,27	82,93	68,42	78,57	71,43	72,73	32,63	41,42	30,77	36,26	32,33	57,14	78,26
Ciprofloxacina	74,9	79,23	93,44	81,88	87,5	95,71	92,31	96,36	98,04	97,04	97,3	98,9	94,59	96,43	85,51
Ofloxacina	54,02	73,86	89,26	80,84	68,42	72,85	100	87,27	96,84	95,86	97,43	96,15	97,74	96,43	78,26
Gentamicina	3,22	5,37	88,7	69,69	31,58	65,71	89,28	72,73	43,16	40,83	43,59	40,11	45,11	53,57	65,22
Tobramicina	1,61	2,53	75,71	62,72	52,63	72,86	60,71	61,82	26,31	24,85	17,95	20,33	20,3	53,57	49,27
Norfloxacina	23,22	31,1	83,05	69,34	73,68	82,86	100	83,64	93,68	92,31	97,43	95,05	95,49	100	72,46
Lomefloxacina	23,1	30,29	85,12	74,91	63,64	85,71	95,65	89,09	92,19	94,67	94,74	93,96	95,12	100	69,56
Moxifloxacina*	****	97,18	****	91,84	****	71,79	****	85,18	****	98,43	****	92,1	****	100	93,35
Levofloxacina**	****	94,95	****	85,55	****	92,54	****	96,15	****	97,28	****	97,76	****	95,83	82,61

■ Suscettibilità bassa ■ Suscettibilità alta □ Diminuzione della suscettibilità

* Introdotta nel 2010; ** Introdotta nel 2006; CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi

Modificata graficamente da^[37]

Dalle precedenti tabelle si può notare:

- Un'elevata efficacia di cloramfenicolo nei confronti degli isolati batterici sia negli adulti che nei bambini.
- Un'efficacia di cloramfenicolo sui Gram-positivi paragonabile a quella di antibiotici più recenti quali moxifloxacina, ofloxacina e levofloxacina.
- Una percentuale di resistenza rimasta costantemente bassa nel lungo periodo.

In termini di efficacia comparativa, studi internazionali randomizzati hanno dimostrato che cloramfenicolo possiede un'efficacia pari a quella di antibiotici

più recenti quali i fluorochinoloni topici^[38,39] e uno spettro di resistenza sovrapponibile. Cloramfenicolo si è inoltre dimostrato efficace nei confronti dei ceppi MRSA (stafilococco aureo meticillino-resistente) e MR-CNS (stafilococco coagulasi-negativo meticillino-resistente), nei cui confronti ha dimostrato un'efficacia del 98%^[40] (molto superiore a quella di altri antibiotici topici quali ofloxacina e norfloxacina). L'efficacia nei confronti dei ceppi MRSA e MR-CNS rende pertanto il CAF l'antibiotico di scelta anche nei casi di congiuntivite complicata (ad esempio le forme insorte in ambiente ospedaliero) e resistenti ad altri antibiotici.

Trattamento delle cheratiti

La cheratite è un'infezione della cornea che può determinare importanti e pericolose sequele. L'etiologia della cheratite è prevalentemente batterica ed è determinata soprattutto da Gram-positivi^[41]. La terapia della cheratite si basa sull'impiego di antibiotici topici mentre gli antibiotici sistemici vengono riservati ai casi più complessi e virulenti. Tra gli antibiotici topici cloramfenicolo ha dimostrato eccellenti profili di efficacia nei confronti dei Gram-positivi più frequentemente responsabili di cheratite e un bassissimo tasso di resistenza. In uno studio decennale condotto in UK, l'efficacia di cloramfenicolo nei confronti dei

Gram-positivi responsabili di cheratite si è dimostrata molto elevata (superiore al 90%) per tutto il periodo (dal 1999 al 2009) e nettamente superiore a quella dei *competitors* (ciprofloxacina, cefuroxima, ampicillina ecc.)^[42] (**Tabella 6**).

Un altro studio più recente ha condotto un'indagine simile in UK nel periodo 2004-2015, confermando l'efficacia di cloramfenicolo nei confronti dei Gram-positivi e suggerendo una maggiore efficacia nei confronti dei Gram-negativi (75,6% vs 38,6%) che sembra essere stabilmente in aumento^[43] a causa della progressiva crescita dei casi di cheratite da *Moraxella*

Tabella 6. Efficacia di cloramfenicolo nei confronti dei patogeni causa di cheratite in UK (1999-2009)

Antibiotico	Gram-positivi			Gram-negativi		
	Primo periodo	Secondo periodo	Tutti i 10 anni	Primo periodo	Secondo periodo	Tutti i 10 anni
Ciprofloxacina	38/46 (82,6%)	38/43 (88,4%)	76/89 (85,4%)	50/51 (98,0%)	51/51 (100%)	101/102 (99,0%)
Gentamicina	63/74 (85,1%)	60/67 (89,6%)	123/141 (87,2%)	59/59 (100%)	60/60 (100%)	119/119 (100%)
Cefuroxima	56/68 (82,4%)	50/63 (79,4%)	106/131 (80,9%)	7/51 (13,7%)	2/52 (3,8%)	9/103 (8,7%)
Cloramfenicolo	64/71 (90,1%)	63/66 (95,5%)	127/137 (92,7%)	29/54 (53,7%)	15/60 (25,0%)	44/114 (38,6%)
Ampicillina	28/69 (40,6%)	38/62 (61,3%)	66/131 (50,4%)	N/A	N/A	N/A
Vancomicina	49/49 (100%)	45/45 (100%)	94/94 (100%)	N/A	N/A	N/A
Polimixina B	N/A	N/A	N/A	47/55 (85,5%)	53/60 (88,3%)	100/115 (87,0%)
Ceftazidima	N/A	N/A	N/A	38/38 (100%)	40/40 (100%)	78/78 (100%)

Modificata graficamente da^[42]

(specie molto sensibile a cloramfenicolo) (*Tabella 7*). Nello specifico, cloramfenicolo si è dimostrato efficace nei confronti del 95,6% dei ceppi di *S. aureus* e nel 99,4% dei ceppi streptococcici isolati.

L'elevata efficacia di cloramfenicolo nei confronti

dei principali patogeni causa di cheratite è di grande importanza, soprattutto tenendo conto dell'aumento delle resistenze di questi patogeni nei confronti degli altri antibiotici a nostra disposizione (ciprofloxacina, cefazolina e ofloxacina)^[44-46].

Tabella 7. Efficacia di cloramfenicolo nei confronti dei patogeni causa di cheratite in UK (2004-2015)

	2004-2006 N (%)	2007-2009 N (%)	2010-2012 N (%)	2013-2015 N (%)	Totale N (%)	Valore di p
Gram-positivi	263	287	226	198	974	
Cloramfenicolo	201 (89,3)	197 (92,5)	144 (94,7)	137 (93,2)	679 (92,1)	0,10
Ofloxacina	156 (76,8)	97 (75,2)	100 (87,7)	103 (92,8)	456 (83,1)	<0,001
Acido fusidico	123 (64,4)	105 (67,3)	66 (68,8)	73 (67,6)	367 (67,0)	0,50
Vancomicina	113 (100,0)	141 (100,0)	138 (99,3)	140 (100,0)	532 (99,8)	0,70
Gentamicina	188 (87,4)	176 (87,6)	107 (87,0)	108 (93,1)	579 (88,8)	0,21
Cefuroxima	139 (88,5)	104 (81,3)	38 (92,7)	22 (91,2)	303 (86,6)	0,13
Gram-negativi	103	108	108	101	420	
Amikacina	19 (100,0)	30 (93,8)	64 (100,0)	46 (97,9)	159 (97,9)	0,89
Ceftazidima	54 (91,5)	48 (88,9)	67 (95,7)	47 (92,2)	216 (92,1)	0,55
Cloramfenicolo	32 (56,1)	43 (63,2)	29 (87,9)	61 (95,3)	165 (75,6)	<0,001
Ciprofloxacina	60 (98,4)	56 (100,0)	75 (98,7)	79 (98,8)	270 (98,9)	0,80
Ofloxacina	77 (89,5)	61 (84,7)	46 (93,9)	58 (95,1)	242 (90,8)	0,14
Gentamicina	94 (97,9)	92 (93,9)	80 (94,1)	58 (100,0)	324 (96,5)	0,78
Cefuroxima	27 (48,2)	33 (49,3)	28 (68,3)	47 (79,7)	135 (61,4)	<0,001

I valori in neretto indicano $p < 0,005$.

Modificata graficamente da^[43]

Profilassi pre- e postoperatoria

Le linee guida 2013 dell'ESCRS^[47] sottolineano la mancanza di un chiaro beneficio da parte dei colliri antibiotici somministrati in sede preoperatoria. Le attuali evidenze mostrano che l'antisepsi con iodopovidone o clorexidina si è dimostrata utile per ridurre le colonie batteriche sulla superficie oculare prima dell'intervento di cataratta. Inoltre, al momento attuale, non esiste alcuna evidenza scientifica indicante che la somministrazione di colliri antibiotici in fase pre- e postoperatoria riduca l'incidenza di endoftalmite rispetto alla sola somministrazione intracamerulare di cefuroxima o cefazolina (*Tabella 8*).

Tuttavia, grazie al suo ampio spettro d'azione,

cloramfenicolo viene spesso utilizzato come collirio d'elezione per il trattamento pre- e postchirurgico della cataratta^[48]. I patogeni più frequentemente causa di endoftalmite sono riportati nella *Tabella 9*^[49].

Dalla *Tabella 10* è possibile osservare come i principali patogeni causa di endoftalmite risultino sensibili a cloramfenicolo. La suscettibilità a cloramfenicolo raggiunge infatti il 97,8% nei Gram-positivi e risulta nettamente superiore a quella dei più recenti fluorochinoloni. Nel trattamento dell'endoftalmite l'impiego topico di cloramfenicolo rappresenta un utile complemento alla terapia intravitreale e/o sistemica^[50,51].

Tabella 8. Tassi di endoftalmite con/senza colliri antibiotici in *add-on*

Endoftalmite postoperatoria	Solo antibiotici intracamerulari	+ Antibiotici topici preoperatori [†]	+ Antibiotici topici postoperatori [†]	+ Antibiotici preoperatori e postoperatori [‡]
Casi totali	98/396.894	8/47.574	2/10.382	3/7.307
Percentuale	0,025%	0,017% [§]	0,019% [¶]	0,041%

*Comprendevano uno dei seguenti agenti: levofloxacina, gentamicina, cloramfenicolo, acido fusidico

[†]Comprendevano uno dei seguenti agenti: levofloxacina, acido fusidico, cloramfenicolo

[‡]Comprendevano cloramfenicolo prima e dopo la procedura o cloramfenicolo prima e acido fusidico dopo la procedura

[§]Valore di p = 0,29 *versus* gruppo intracamerulare

[¶]Valore di p = 0,73 *versus* gruppo intracamerulare

^{||}Valore di p = 0,38 *versus* gruppo intracamerulare

Modificata graficamente da^[47]

Tabella 9. Principali patogeni responsabili di endoftalmite in UK 1987-2011

Isolati	N.	% del totale
Gram-positivi	841	85,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	299	30,3
<i>Streptococcus</i> gruppo <i>viridans</i>	120	12,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	110	11,1
Altri stafilococchi coagulasi-negativi	90	9,1
<i>Propionibacterium acnes</i>	87	8,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	51	5,2
<i>Enterococcus</i> spp	22	2,2
<i>Bacillus</i> spp	15	1,5
Altre specie di <i>Streptococcus</i>	16	1,6
<i>Corynebacterium</i> spp	13	1,3
<i>Gemella</i> spp	7	0,7
Altri batteri Gram-positivi	11	1,1
Gram-negativi	102	10,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	34	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	2,5
Fastidiosi Gram-negativi	27	2,7
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7	0,7
Altri batteri Gram-negativi	9	0,9
Funghi	45	4,6
<i>Candida</i> spp	28	2,8
<i>Aspergillus</i> spp	6	0,6
Altri funghi	11	1,1
Totale	988	100

Modificata graficamente da^[49]

Tabella 10. Suscettibilità antibiotica dei principali patogeni causa di endoftalmite in UK 1987-2011*

Antibiotico	N. suscettibili/N. totale testati [†]	Percentuale suscettibile
Vancomicina	725/727 [‡]	99,7
Penicilline/beta-lattamici		
Penicillina G	270/737	36,6
Ampicillina	39/89	43,8
Meticillina/oxacillina	268/481	55,7
Cefemi		
Cefazolina	109/227	48,0
Cefalotina	236/354	66,7
Cefuroxima	143/153	93,5
Ceftriaxone	147/156	94,2
Fluorochinoloni		
Ciprofloxacina	331/466	71,0
Ofloxacina	64/85	75,3
Levofloxacina	161/247	65,2
Gatifloxacina	98/125	78,4
Moxifloxacina	122/162	75,3
Altri		
Imipenem	320/429	74,6
Tetraciclina	358/468	76,5
Eritromicina	378/741	51,0
Gentamicina	448/599	74,8
Rifampina	232/235	98,7
Linezolid	143/144	99,3
Clindamicina	541/703	77,0
Trimetoprim-sulfametoxazolo	381/523	72,8
Cloramfenicolo	353/361	97,8

*Totale Gram-positivi testati = 750

[†]Numero minimo mostrato = 45

[‡]La suscettibilità a vancomicina è stata testata su 727 degli 841 isolati Gram-positivi [test non eseguito per *P. acnes* (n = 87); 6 *S. epidermidis*; 5 *S. aureus*; 6 *S.* gruppo *viridans*; 2 *S. pneumoniae*; 2 *Mycobacterium fortuitum* e 1 isolato ciascuno di *Propionibacterium granulosum*, *Arcanobacterium haemolyticum*; *Bacillus* spp, *Gemella* spp, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* beta-emolitico]

Elaborata da^[50,51]

Sicurezza

Sin dai primi anni dopo l'introduzione di cloramfenicolo sul mercato è stato notato un aumentato rischio di aplasia midollare nei pazienti sottoposti a terapia sistemica con cloramfenicolo^[5-7,52-54]. A causa di questo evento avverso l'impiego sistemico di cloramfeni-

colo è stato progressivamente abbandonato in favore di antibiotici più recenti e sicuri.

Per quanto riguarda l'uso topico, in passato sono stati riportati alcuni casi di aplasia midollare^[55-58]. Tuttavia, i casi riportati si sono dimostrati inconsi-

stenti per l'identificazione di una correlazione tra uso topico di cloramfenicolo e aplasia midollare.

Più recenti studi clinici condotti in modo scientificamente corretto hanno escluso una correlazione

diretta tra l'uso di cloramfenicolo topico e l'insorgenza di aplasia midollare^[59-61]. L'uso di cloramfenicolo topico è pertanto da considerarsi sicuro ed efficace.

Conclusioni

Il cloramfenicolo topico è un antibiotico efficace e sicuro che presenta un'elevata attività antimicrobica nei confronti dei patogeni più frequentemente causa di patologie infettive oculari. La resistenza batterica a questo antibiotico appare trascurabile e stabilmente inferiore alla soglia di rischio (oltre il 90% dei patogeni Gram-positivi sono ancora sensibili a cloramfenicolo). Lo scarso impiego sistemico, attuale e pregresso, ha determinato un ridotto rischio di comparsa di resistenza. L'ottima permeabilità in camera anteriore, l'ampio spettro d'azione, la ridotta tossicità topica, l'elevata efficacia antimicrobica e il favorevole profilo di sicurezza rendono questo antibiotico una delle terapie di prima linea in numerose patologie infettive della superficie oculare.

Bibliografia

1. Ehrlich J, Bartz QR, Smith RM, Joslyn DA. Chloromycetin, a New Antibiotic from Soil Actinomycete. *Science* 1947; 106(2757):417.
2. Smilack JD, Wilson WR, Cockerill FR, 3rd. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66(12):1270-80.
3. Collins RJ, Ellis B, Hansen SB, et al. Some observations on the structural requirements for antibiotic activity in the chloramphenicol series. Part II. *J Pharm Pharmacol* 1952;4(10):693-710.
4. Scott JL, Finegold SM, Belkin GA, Lawrence JS. A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. *N Engl J Med* 1965;272:1137-42.
5. Hill CG. Blood dyscrasias associated with chloramphenicol. *Can Med Assoc J* 1972;106(2):147-50, 179.
6. Hodgkinson R. Blood dyscrasias associated with chloramphenicol. An investigation into the cases in the British Isles. *Lancet* 1954;266(6806):285-7.
7. Yunis AA. Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. *Semin Hematol* 1973;10(3):225-34.
8. Rich ML, Ritterhoff RJ, Hoffmann RJ. A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) therapy. *Ann Intern Med* 1950;33(6):1459-67.
9. Volini IF, Greenspan I, Ehrlich L, et al. Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol (chloromycetin). *J Am Med Assoc* 1950;142(17):1333-5.
10. Sutherland JM. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA J Dis Child* 1959;97(6):761-7.
11. Eliakim-Raz N, Lador A, Leibovici-Weissman Y, et al. Ef-

- ficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):979-96.
12. Wareham DW, Wilson P. Chloramphenicol in the 21st century. *Hosp Med* 2002;63(3):157-61.
 13. Aldana I, Fos D, Gonzalez Penas E, et al. Ocular pharmacokinetics of thiamphenicol in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1992;42(10):1236-9.
 14. Cagini C, Piccinelli F, Lupidi M, et al. Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41(7):644-7.
 15. Trope GE, Lawrence JR, Hind VM, Bunney J. Systemic absorption of topically applied chloramphenicol eye-drops. *Br J Ophthalmol* 1979;63(10):690-1.
 16. Leibowitz HM. The red eye. *N Engl J Med* 2000;343(5):345-51.
 17. Hovding G. Acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 2008;86(1):5-17.
 18. Smith AF, Waycaster C. Estimate of the direct and indirect annual cost of bacterial conjunctivitis in the United States. *BMC Ophthalmol* 2009;9:13.
 19. Shields T, Sloane PD. A comparison of eye problems in primary care and ophthalmology practices. *Fam Med* 1991;23(7):544-6.
 20. Dart JK. Eye disease at a community health centre. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6560):1477-80.
 21. Hovding G. [Acute bacterial conjunctivitis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(11):1518-20.
 22. Wong VW, Lai TY, Chi SC, Lam DS. Pediatric ocular surface infections: a 5-year review of demographics, clinical features, risk factors, microbiological results, and treatment. *Cornea* 2011;30(9):995-1002.
 23. Ohnsman CM. Exclusion of students with conjunctivitis from school: policies of state departments of health. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44(2):101-5.
 24. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013;310(16):1721-9.
 25. Seal DV, Barrett SP, McGill JI. Aetiology and treatment of acute bacterial infection of the external eye. *Br J Ophthalmol* 1982;66(6):357-60.
 26. Gigliotti F, Williams WT, Hayden FG, et al. Etiology of acute conjunctivitis in children. *J Pediatr* 1981;98(4):531-6.
 27. Chawla R, Kellner JD, Astle WF. Acute infectious conjunctivitis in childhood. *Paediatr Child Health* 2001;6(6):329-35.
 28. Weiss A. Acute conjunctivitis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1994;24(1):4-11.
 29. Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr* 1993;122(1):10-4.
 30. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD001211.
 31. Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001211.
 32. Epling J, Smucny J. Bacterial conjunctivitis. *Clin Evid* 2005;(14):756-61.
 33. Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2001;51(467):473-7.
 34. Oliver GF, Wilson GA, Everts RJ. Acute infective conjunctivitis: evidence review and management advice for New Zealand practitioners. *N Z Med J* 2009;122(1298):69-75.
 35. Everett SL, Kowalski RP, Karenchak LM, et al. An in vitro comparison of the susceptibilities of bacterial isolates from patients with conjunctivitis and blepharitis to newer and established topical antibiotics. *Cornea* 1995;14(4):382-7.
 36. Silvester A, Neal T, Czanner G, et al. Adult bacterial conjunctivitis: resistance patterns over 12 years in patients attending a large primary eye care centre in the UK. *BMJ Open Ophthalmol* 2016;1(1):e000006.
 37. Grandi G. Problematiche dell'antibioticoterapia in Oftalmologia. *L'Oculista Italiano Settembre* 2016;48 (Speciale Netilmicina):7-18.
 38. Agius-Fernandez A, Patterson A, Fsadni M, et al. Topi-

- cal lomefloxacin versus topical chloramphenicol in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Clin Drug Investig* 1998;15(4):263-9.
39. Bron AJ, Leber G, Rizk SN, et al. Ofloxacin compared with chloramphenicol in the management of external ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1991;75(11):675-9.
40. Fukuda M, Ohashi H, Matsumoto C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* ocular surface infection efficacy of chloramphenicol eye drops. *Cornea* 2002;21(7 Suppl):S86-9.
41. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):834-8.
42. Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review. *Eye (Lond)* 2011;25(4):489-93.
43. Tan SZ, Walkden A, Au L, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye (Lond)* 2017;31(8):1229-36.
44. Afshari NA, Ma JJ, Duncan SM, et al. Trends in resistance to ciprofloxacin, cefazolin, and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24(2):217-23.
45. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106(7):1313-8.
46. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107(8):1497-502.
47. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: data, dilemmas and conclusions. Dublin: Eur Soc Cataract Refract Surg, 2013. Disponibile a <http://www.es CRS.org/downloads/endophthalmitis-guidelines.pdf>.
48. Ang GS, Barras CW. Prophylaxis against infection in cataract surgery: a survey of routine practice. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(3):394-400.
49. Gentile RC, Shukla S, Shah M, et al. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. *Ophthalmology* 2014;121(8):1634-42.
50. Benz MS, Scott IU, Flynn HW, Jr., et al. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):38-42.
51. Schimel AM, Miller D, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis isolates and antibiotic susceptibilities: a 10-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):50-2.e1.
52. El-Hamid A. Blood dyscrasias associated with chloramphenicol therapy; with a report of two cases. *J Egypt Med Assoc* 1957;40(12):895-905.
53. Kucers A. Current position of chloramphenicol chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1980;6(1):1-4.
54. Parashar S, Rao R, Tikare SK, Tikare SS. Chloramphenicol induced reversible bone marrow suppression. A case report. *J Postgrad Med* 1972;18(2):90-2.
55. Fraunfelder FT, Bagby GC, Jr., Kelly DJ. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1982;93(3):356-60.
56. Fraunfelder FT, Morgan RL, Yunis AA. Blood dyscrasias and topical ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1993;115(6):812-3.
57. Carpenter G. Letter: Chloramphenicol eye-drops and marrow aplasia. *Lancet* 1975;2(7929):326-7.
58. Abrams SM, Degnan TJ, Vinciguerra V. Marrow aplasia following topical application of chloramphenicol eye ointment. *Arch Intern Med* 1980;140(4):576-7.
59. Walker S, Diaper CJ, Bowman R, et al. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. *Eye (Lond)* 1998;12(Pt 5):875-9.
60. Wiholm BE, Kelly JP, Kaufman D, et al. Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies. *BMJ* 1998;316(7132):666.
61. Lancaster T, Swart AM, Jick H. Risk of serious haematological toxicity with use of chloramphenicol eye drops in a British general practice database. *BMJ* 1998;316(7132):667.

Flogocyn

Cloramfenicolo 5mg/ml

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Cloramfenicolo 0.5 g

Eccipienti con effetti noti: fenilmercurio nitrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flogocyn è indicato nel trattamento delle congiuntiviti batteriche acute

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Adulti e bambini di età superiore a 2 anni:

Instillare 1 goccia nell'occhio affetto ogni 2 ore per le prime 48 ore e successivamente ogni 4 ore.

Il trattamento deve essere effettuato esclusivamente nelle ore diurne

La durata del trattamento non deve superare i 5 giorni

Modo di somministrazione

Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione è intesa per uso oftalmico esterno.

Utilizzare Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione sotto diretto controllo del medico. Chiedere al medico o al farmacista per qualsiasi dubbio in merito all'utilizzo del prodotto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità individuale al cloramfenicolo o verso qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- mielosoppressione dovuta ad una precedente esposizione al cloramfenicolo;
- casi di discrasia in famiglia compresa l'anemia aplastica;

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prodotto contiene fenilmercurio nitrato che può causare reazioni allergiche.

Il cloramfenicolo potrebbe esser assorbito dall'occhio per via sistemica e la sua tossicità è stata riscontrata nel caso di utilizzo cronico.

Con l'utilizzo topico del cloramfenicolo sono state riscontrate: ipoplasia del midollo, anemia aplastica e morte eritrocitaria. Sebbene questa possibilità sia rara, è bene tenerla presente quando si valutano i benefici attesi dall'utilizzo del prodotto.

In caso di infezioni severe, l'utilizzo topico del cloramfenicolo può essere integrato da un adeguato trattamento sistemico.

L'utilizzo prolungato di antibiotici può, di rado, dar luogo allo sviluppo di microrganismi non sensibili come i funghi. Inoltre, Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione non fornisce una adeguata copertura contro *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*. Se durante il trattamento compaiono nuove infezioni, sospendere l'utilizzo del prodotto e prendere adeguati provvedimenti. Un peggioramento della sintomatologia o una mancata risoluzione della sintomatologia entro le 48 ore richiede un intervento medico.

Utilizzare il Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione esclusivamente per il trattamento delle infezioni per le quali è specificamente indicato.

Le lenti a contatto non devono essere utilizzate durante il trattamento con Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione per la presenza del conservante che può danneggiare la lente stessa. Si raccomanda di non utilizzare nessun tipo di lenti a contatto durante il periodo di infezione.

Popolazione pediatrica:

Il prodotto non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a due anni dal momento che sono stati riportati rari casi di leucemia e sindrome grigia.

Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione non dovrebbe esser raccomandato sotto le seguenti circostanze:

- dolore severo all'occhio
- visione disturbata
- fotofobia
- la pupilla appare differente
- l'occhio appare offuscato
- in presenza di dolore o gonfiore intorno all'occhio o al viso
- recenti o passate congiuntivite
- in presenza di glaucoma
- di sindrome da occhio secco
- lesione traumatica dell'occhio
- sospetto corpo estraneo nell'occhio
- uso concomitante di altri colliri o unguenti oftalmici
- intervento chirurgico all'occhio o mediante laser negli ultimi 6 mesi
- utilizzo di lenti a contatto

Se il prodotto medicinale è impiegato a seguito di un parere medico di un oculista o di un dottore, le lenti a contatto non devono essere usate per l'intero periodo di trattamento. Gli utilizzatori di lenti a contatto possono utilizzare gli occhiali durante il trattamento con Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione. Gli utilizzatori di lenti a contatto rigide e lenti a contatto usa e getta possono ritornare ad usare le lenti a contatto dopo che il trattamento sia stato completato con successo. Gli utilizzatori di lenti a contatto morbide dovrebbero aspettare 24 ore dopo il completamento del trattamento prima di ricominciare a utilizzare nuovamente le lenti (vedere anche la sezione 4.3 Controindicazioni).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Utilizzare con cautela nei soggetti in terapia con chimotripsina o soppressori delle funzionalità del midollo osseo. Chimotripsina viene inibita se data simultaneamente al cloramfenicolo. La concomitante somministrazione di cloramfenicolo con altri medicinali soppressori delle funzionalità del midollo osseo deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo medico. Il cloramfenicolo attraversa la placenta ed è escreto nel latte materno e può effettuare effetti tossici sul feto (sindrome grigia). Pertanto il cloramfenicolo non deve esser usato durante la gravidanza e allattamento eccetto diversa indicazione del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Flogocyn 5 mg/ml collirio, soluzione può causare un leggero offuscamento visivo per qualche minuto dopo l'applicazione; la guida o l'uso di macchine in tale periodo non è consigliato fino a che non si riacquista una visione chiara e nitida.

4.8 Effetti indesiderati

Molto raro (<1/10.000)

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità, angioedema, anafilassi, orticaria, febbre, dermatite vescicolare e maculopapulare.

Disturbi del sistema ematopoietico e linfatico: l'utilizzo topico del cloramfenicolo può causare depressione del midollo osseo e raramente anemia aplastica. Sebbene questa possibilità sia rara, è bene tenerla presente quando si valutano i benefici attesi dall'utilizzo del prodotto.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi dell'occhio: irritazione transitoria, arrossamento, dolore e reazioni di ipersensibilità come per esempio prurito e dermatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

E' improbabile che l'ingestione accidentale del collirio sia tossica a livello sistemico, ciò è dovuto alla bassa percentuale di antibiotico presente nel prodotto. In caso di ingestione accidentale o sospetta del prodotto, comunque contattare il medico o recarsi nel più vicino ospedale

Se il prodotto viene a contatto accidentalmente con gli occhi, e compaiono irritazione, dolore, gonfiore, lacrimazione e fotofobia, sciacquare gli occhi per almeno 15 minuti. Se i sintomi persistono è consigliabile effettuare una visita oculistica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: ATC S01AA01

Il cloramfenicolo è un antibiotico ad ampio spettro con attività batteriostatica ed è efficace contro una vasta gamma di microrganismi gram-negativi e gram-positivi. Il cloramfenicolo agisce legandosi reversibilmente alla sub unità 50S del ribosoma batterico, inibendo così la sintesi proteica. Il cloramfenicolo non è attivo contro funghi protozoi e virus.

Congiuntiviti acute batteriche sono comunemente causate da stafilococchi o streptococchi in adulti, e *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (precedentemente noti come *Branhamella catarrhalis*) in particolare nei bambini.

Il cloramfenicolo è attivo contro i cocchi Gram-positivi inclusi gli stafilococchi come ad esempio *Staph. epidermidis* e alcuni ceppi di *Staph. aureus*, e streptococchi come ad es. *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

I cocchi Gram-negativi come *Haemophilus influenzae* sono generalmente altamente sensibili. *Moraxella catarrhalis*, un gram-negativo diplococco aerobico frequentemente presente come commensale del tratto respiratorio superiore è allo stesso modo particolarmente sensibile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Evidenze suggeriscono che il cloramfenicolo potrebbe esser assorbito in maniera sistemica attraverso somministrazioni topiche per via oculare. La porzione di cloramfenicolo assorbita si distribuirà nei tessuti e nei fluidi corporei. E' stato trovato nel fluido cerebrospinale. E' secreto nella saliva, e con un'alta concentrazione nei reni e nel fegato. Il cloramfenicolo diffonde anche attraverso la placenta nella circolazione fetale e nel latte materno.

Il cloramfenicolo è escreto principalmente nelle urine come glucuronide e in piccole quantità per via biliare e nelle feci. Esso ha una emivita da 1,5 a 5 ore che aumenta nei pazienti con insufficienza epatica e nei neonati diventando di 24 e 28 ore in questi ultimi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il cloramfenicolo somministrato per via parenterale e orale presenta nell'animale, tranne che nei cuccioli, una tossicità ridotta. I più importanti effetti tossici si manifestano particolarmente a carico del sistema emopoietico e possono assumere due diverse forme: quando le concentrazioni ematiche raggiungono i 25-30 µg/ml si ha una depressione reversibile del midollo osseo con alterazioni morfologiche, trombocitopenia e lieve anemia (effetto dose-dipendente).

La seconda forma di effetto tossico può portare fino alla aplasia midollare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido bórico; Borace; Fenilmercurio nitrate; Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

2 anni nel confezionamento integro correttamente conservato.

Sebbene la validità del prodotto una volta aperta è di 4 settimane, il prodotto dopo 5 giorni di trattamento deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) e al riparo dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene contenente 10 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmigea S.p.A., Via G.B. Oliva 6/8, 56121 Pisa, Italia

Concessionario esclusivo per la vendita:

NTC Italia S.r.l. - Via dei Gracchi, 35 - 20146 Milano, Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043059017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2015

