

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

CHLOROMYCETIN* SUCCINATE INJECTABLE

(Succinate sodique de chloramphénicol pour injection Ph. Eur)

(Équivalent à 1 g de chloramphénicol par fiole)

Pour usage intraveineux

Antibiotique



8250, boul. Décarie, bureau 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

DATE DE PRÉPARATION: 16 août 2005

DATE DE RÉVISION

N° de contrôle : 100443

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

CHLOROMYCETIN* SUCCINATE INJECTABLE

(Succinate sodique de chloramphénicol pour injection Ph. Eur.)

(Équivalent à 1 g de chloramphénicol par fiole)

Pour usage intraveineux

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

In vitro, le chloramphénicol exerce un effet principalement bactériostatique sur une large gamme de bactéries Gram- et Gram+; il agit en outre contre les espèces du genre *Rickettsia*, les micro-organismes causant la psittacose et la lymphogranulomatose et *Vibrio cholerae*. Il est particulièrement efficace contre *almonella typhi* et *Hæmophilus influenzae*. Le chloramphénicol agit en entravant ou en inhibant la synthèse des protéines dans les cellules intactes et les systèmes acellulaires.

Après son administration par voie orale, le chloramphénicol est rapidement absorbé par les voies digestives; le médicament est décelable dans le sang moins d'une demi-heure après l'administration; la concentration maximale est atteinte en l'espace d'une demi-heure à 3 heures. La concentration sanguine maximale est généralement proportionnelle à la dose. Suivant l'absorption du médicament et l'atteinte de son état d'équilibre entre les liquides corporels et les tissus, la concentration dans le sang chute de 50 % environ en 3 à 4 heures.

Avant de pouvoir exercer un effet antibactérien notable, le succinate sodique de chloramphénicol doit se transformer en chloramphénicol libre. À la suite de l'administration du médicament par voie intraveineuse, la concentration maximale de chloramphénicol libre est atteinte rapidement.

Par contre, après l'administration du médicament par voie intramusculaire, la concentration plasmatique est plus faible et la concentration maximale est atteinte plus tard comparée à son administration par voie orale ou intraveineuse. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le médicament par voie intramusculaire.

Le succinate sodique de chloramphénicol doit être administré par voie intraveineuse seulement; il est recommandé de passer au traitement oral aussitôt que l'état du patient le permet.

Le chloramphénicol diffuse rapidement dans l'organisme, mais pas uniformément. Il atteint la concentration la plus élevée dans le foie et les reins, et la concentration la plus faible, dans l'encéphale et le liquide céphalorachidien. Le chloramphénicol diffuse dans le liquide céphalorachidien même en l'absence d'inflammation méningée, pour atteindre une concentration équivalant à environ la moitié de celle mesurée dans le sang. On a également décelé l'antibiotique dans les liquides pleural et d'ascite, la salive et le lait maternel; il se répand facilement dans toutes les structures de l'oeil. Le chloramphénicol traverse la barrière placentaire; la concentration dans le cordon ombilical du nouveau-né est quelque peu inférieure à celle mesurée dans le sang de la mère.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le chloramphénicol ne doit pas être employé pour le traitement des infections banales.

Conformément aux directives énoncées sous la rubrique Mises en garde et sous la présente rubrique, le chloramphénicol ne doit être employé que dans les cas où il s'avère le meilleur choix, c'est-à-dire:

1. les infections aiguës causées par *S. typhi*; le chloramphénicol n'est pas recommandé pour le traitement habituel des «porteurs» de germes typhiques;
2. les infections graves causées par les souches sensibles des micro-organismes suivants:
 - a. les espèces du genre *Salmonella* avec atteinte générale;
 - b. *H. influenzae*, particulièrement dans les méningites;
 - c. les espèces du genre *Rickettsia*; la psittacose chez l'enfant;
 - d. différentes bactéries Gram- causant une bactériémie, une méningite ou d'autres infections graves;

- e. d'autres micro-organismes sensibles qui se sont révélés résistants à d'autres antibiotiques indiqués;
3. comme traitement anti-infectieux en cas de fibrose-kystique.

CONTRE-INDICATIONS

Le chloramphénicol est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques au médicament.

MISES EN GARDE

Des dyscrasies sanguines graves et mortelles (aplasie médullaire, hypoplasie médullaire, thrombopénie, granulopénie) sont survenues après l'administration de chloramphénicol. Il est essentiel de procéder aux analyses sanguines appropriées au cours du traitement.

On ne doit pas employer le chloramphénicol pour le traitement ou la prophylaxie d'infections bénignes ou lorsqu'il n'est pas indiqué, comme dans les cas de rhume, de grippe ou toute autre infection des voies respiratoires supérieures. Deux types d'insuffisance médullaire sont associés à l'emploi du chloramphénicol. Durant le traitement, on observe fréquemment une certaine insuffisance de la moelle osseuse qui est proportionnelle à la dose administrée, et potentiellement réversible; des analyses sanguines peuvent permettre de déceler des changements précoces. L'autre type, très rare, prend la forme d'une hypoplasie médullaire soudaine, tardive et habituellement mortelle, qui peut survenir sans signes avant-coureurs.

PRÉCAUTIONS

1. Il est essentiel de procéder aux analyses sanguines appropriées au cours d'un traitement par le chloramphénicol. Bien que les analyses sanguines permettent de déceler des changements précoces dans le sang circulant, on ne peut pas s'y fier pour déceler les cas rares et généralement irréversibles d'insuffisance médullaire précédant l'aplasie médullaire.
2. Les analyses sanguines courantes doivent être effectuées au départ et à intervalles réguliers par la suite. Selon la gravité de la maladie, le traitement pourra être arrêté en cas d'apparition de réticulocytopénie, de leucopénie, de thrombopénie,

- d'anémie ou de toute autre altération sanguine imputable au chloramphénicol. Il importe toutefois de souligner que de telles analyses n'excluent pas la possibilité d'une insuffisance médullaire irréversible d'apparition tardive.
3. Autant que possible, on doit éviter de répéter le traitement. On doit poursuivre le traitement juste le temps qu'il faut pour obtenir une guérison sans risque ou presque de rechute.
 4. On doit éviter tout traitement médicamenteux concomitant pouvant causer une insuffisance médullaire.
 5. Chez des patients ayant une atteinte hépatique ou rénale et chez le nouveau-né et l'enfant en bas âge dont les voies métaboliques sont immatures, le médicament administré à la dose recommandée peut atteindre une concentration excessive dans le sang. On doit donc ajuster la dose en conséquence et, dans la mesure du possible, mesurer la concentration sanguine du médicament aux intervalles appropriés.
 6. On doit faire preuve de prudence lors du traitement des bébés prématurés et des nouveau-nés pour éviter les réactions toxiques au chloramphénicol (syndrome gris) (voir [Effets indésirables](#)). On doit surveiller de près les concentrations plasmatiques du médicament au cours du traitement chez le nouveau-né.
 7. On ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de ce médicament durant la grossesse. On doit évaluer les bienfaits escomptés pour la mère en fonction du risque pour le fœtus. Étant donné que le chloramphénicol traverse facilement la barrière placentaire, l'emploi du médicament à la fin d'une grossesse ou durant le travail peut entraîner un risque additionnel pour le fœtus. Un cas de syndrome gris a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère avait reçu du chloramphénicol par voie intraveineuse durant le travail.
 8. L'emploi de cet antibiotique, comme tout autre antibiotique, peut entraîner la prolifération de micro-organismes insensibles, y compris des champignons.

EFFETS INDÉSIRABLES

1. **Dyscrasies sanguines:** L'insuffisance médullaire constitue la réaction indésirable la plus grave au chloramphénicol. Les dyscrasies sanguines graves et mortelles (anémie aplasique, anémie hypoplasique, thrombopénie et granulopénie) sont rares lors de l'administration du chloramphénicol. Une forme habituellement irréversible d'insuffisance médullaire, qui aboutit à l'aplasie médullaire avec un taux de mortalité élevé, se caractérise par l'apparition d'une aplasie ou d'une hypoplasie médullaires, des semaines, voire des mois après le traitement par le chloramphénicol. Dans le sang circulant, c'est la pancytopenie qui est le plus souvent observée. Toutefois, dans un petit nombre de cas, seulement 1 ou 2 des 3

principaux éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) peuvent diminuer. On a signalé des cas d'aplasie médullaire imputables au chloramphénicol qui ont dégénéré plus tard en leucémie.

Une insuffisance médullaire réversible, proportionnelle à la dose administrée, peut survenir. Elle se caractérise par une vacuolisation des cellules de la lignée érythrocytaire, une diminution du nombre des réticulocytes et une leucopénie; elle répond à l'interruption du traitement par le chloramphénicol.

On a également rapporté des cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

2. **Réactions gastrointestinales:** Nausées, vomissements, glossite, stomatite, diarrhée ou entérocologie peuvent survenir à faible fréquence.
3. **Réactions neurotoxiques:** Des céphalées, une dépression légère, de la confusion mentale et un delirium ont été observés chez des patients traités par le chloramphénicol. Des névrites optiques ou périphériques ont été rapportées, généralement après un traitement de longue durée. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement interrompre l'administration du médicament.
4. **Réactions d'hypersensibilité :** Fièvre, éruptions maculaires et vésiculaires, oedème angioneurotique, urticaire et anaphylaxie peuvent survenir.

Une réaction d'Herxheimer a été observée au cours du traitement de la fièvre typhoïde.

5. **« Syndrome Gris » :** Des réactions toxiques, dont certaines ont entraîné la mort, sont survenues chez les prématurés et les nouveau-nés. Les signes et les symptômes de ces réactions ont été désignés sous le vocable de syndrome gris. Le résumé suivant fait état des signes et des symptômes relevés chez ces patients en clinique et en laboratoire.

Dans la plupart des cas, le traitement au chloramphénicol avait été amorcé durant les premières 48 heures de vie.

Les symptômes sont apparus après 3 ou 4 jours de traitement ininterrompu au chloramphénicol à fortes doses.

Ces symptômes se sont présentés dans l'ordre suivant:

- a. météorisme avec ou sans vomissements;

- b. cyanose blafarde progressive;
- c. collapsus circulatoire souvent accompagné d'une respiration irrégulière;
- d. mort quelques heures après l'apparition de ces symptômes.

La progression des symptômes, de leur apparition jusqu'à la mort, s'est accélérée lors du traitement à doses plus élevées.

Les mesures plasmatiques ont révélé une concentration anormalement élevée de chloramphénicol (supérieures à 90 µg/mL) après l'administration de doses répétées.

L'arrêt du traitement dès l'apparition des symptômes associés à cette maladie a souvent permis d'inverser le processus pathologique et d'obtenir un rétablissement complet.

- 6. On a démontré que le chloramphénicol retarde la biotransformation du tolbutamide, de la phénytoïne et du dicoumarol chez l'homme.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des concentrations de plus de 25 µg/mL sont souvent considérées toxiques. La toxicité du chloramphénicol peut être mise en évidence par des effets graves sur l'hématopoïèse, comme l'aplasie médullaire, la thrombopénie, la leucopénie, de même que par l'augmentation des concentrations plasmatiques de fer, les nausées, les vomissements et la diarrhée. En cas de surdosage grave, une hémoperfusion au charbon activé peut se révéler efficace pour éliminer le chloramphénicol du sang. Le recours à l'exsanguinotransfusion n'est pas vraiment utile dans les cas de surdosage grave, surtout chez les nouveau-nés et les nourrissons.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On doit prescrire une dose suffisante de chloramphénicol. On peut s'attendre à une inhibition de la plupart des micro-organismes sensibles à des concentrations sanguines de 5 à 20 µg/mL. L'administration orale de doses de 50 mg/kg/jour produit habituellement une concentration de l'ordre de 10 µg/mL. Le chloramphénicol devrait être administré par

voie orale dans la mesure du possible. Ainsi, il est recommandé de passer au traitement oral dès que le permet l'état des patients qui ont reçu au départ du succinate sodique de chlorampénicol par voie intraveineuse.

Adultes

Les adultes doivent recevoir 50 mg/kg/jour, fractionnés en doses prises à intervalles de 6 heures. Dans de rares cas, les patients atteints d'infections dues à des micro-organismes moyennement résistants peuvent nécessiter des doses plus élevées allant jusqu'à 100 mg/kg/jour pour atteindre une concentration sanguine qui inhibera l'agent pathogène; toutefois, on doit diminuer ces fortes doses dès que possible.

Chez les adultes ayant une atteinte hépatique ou rénale, ou les deux, la capacité de métabolisation et d'excrétion du médicament peut être réduite. Dans les cas où il y a altération des voies métaboliques, on doit ajuster la dose en conséquence (voir sous [Nouveau-nés](#)).

Enfants

Chez l'enfant, un traitement à raison de 50 mg/kg/jour fractionnés en plusieurs doses administrées à intervalles de 6 heures est efficace contre la plupart des micro-organismes sensibles. Les infections graves (p. ex., septicémie ou méningite), surtout lorsqu'on veut obtenir une concentration suffisante dans le liquide céphalorachidien, nécessitent jusqu'à 100 mg/kg/jour administrés en plusieurs doses à intervalles de 6 ou 12 heures. Il est cependant recommandé de réduire la posologie à 50 mg/kg/jour dès que possible.

Les enfants qui présentent une atteinte hépatique ou rénale, ou les deux, peuvent accumuler une quantité excessive de médicament.

Nouveau-nés

(Prématurés et à terme)

Chez le nouveau-né, 25 mg/kg/jour au total, fractionnés en 4 doses égales administrées à intervalles de 6 heures, permet en général d'atteindre et de maintenir des concentrations sanguine et tissulaire suffisantes pour maîtriser la plupart des infections pour lesquelles le médicament est indiqué. Chez ces patients, en cas d'infection grave, on ne doit administrer des doses plus fortes que pour maintenir la concentration sanguine du médicament dans l'intervalle thérapeutique efficace. Après les deux premières semaines de vie, chez les nouveau-nés à terme, on peut normalement administrer 50 mg/kg/jour au total, fractionnés en 4 doses données à intervalles de 6 heures. **Il est extrêmement important de respecter ces posologies parce que la concentration sanguine de médicament chez tous les prématurés et les nouveau-nés à terme de moins de 2 semaines diffère de celle obtenu chez les autres nourrissons.** Cette différence dépend

du stade de maturité des fonctions métaboliques du foie et des reins.

Quand ces fonctions sont immatures (ou gravement atteintes chez l'adulte), le médicament atteint de fortes concentrations qui ont tendance à s'accroître avec chaque nouvelle dose.

Voir Effets indésirables, Syndrome gris.

Nourrissons et enfants dont les voies métaboliques sont immatures

Chez les nourrissons et les autres enfants dont les fonctions métaboliques pourraient être immatures, une dose de 25 mg/kg/jour permet généralement d'atteindre une concentration sanguine thérapeutique. Particulièrement chez ces patients, la concentration du médicament dans le sang doit être surveillée de près au moyen de techniques microbiologiques si possible.

PRÉSENTATION

Succinate de Chloromycetin* est offert dans une fiole munie d'un bouchon de caoutchouc entouré d'un anneau métallique qui contient 1 g de chloramphénicol sous forme de succinate sodique de chloramphénicol. Le produit a été lyophilisé dans la fiole flacon.

Une dose de 1 g de chloramphénicol sous forme de succinate sodique de chloramphénicol contient environ 52 mg (2,25 mEq) de sodium. Boîtes de 10.

Conserver à température ambiante stable, entre 15 et 30 °C.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

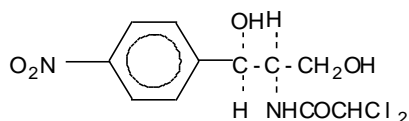
Dénomination commune: Succinate sodique de chloramphénicol pour injection

Dénomination chimique: (2*R*,3*R*)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl) propyl succinate de sodium

Formule brute: $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$

Poids moléculaire: 445,2

Formule développée:



Chloramphénicol
Poids moléculaire: 323,13