

LINATRON[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
300 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

LINATRON®
cloridrato de lincomicina monoidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 300 mg/mL. Embalagem com 50 ampolas de 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de lincomicina monoidratada (equivalente a 300 mg de lincomicina base)340,20 mg
 excipientes (álcool benzílico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis) q.s.p.....1 mL

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Linatron® (cloridrato de lincomicina monoidratada) é indicado no tratamento de infecções graves causadas por bactérias aeróbias Gram-positivas, incluindo estreptococos, estafilococos (inclusive estafilococos produtores de penicilinase) e pneumococos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cloridrato de lincomicina apresenta eficácia no tratamento de diversas infecções graves causadas por bactérias aeróbias Gram-positivas, incluindo estreptococos, estafilococos (inclusive estafilococos produtores de penicilinase) e pneumococos. As taxas de eficácia atingiram 88,8% num estudo de 150 pacientes com infecção de tecidos moles tratados com cloridrato de lincomicina.

Referências Bibliográficas

Spížek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. Appl Microbiol Biotechnol. 2004 May; 64(4):455-64. Epub 2004 Feb 5.

Greval RS, Goyal SC, Sofat JR. A pilot study of parenteral lincomycin therapy in soft tissue infections. Indian J Med Sci. 1991 Aug;45(8):209-11, 208.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de lincomicina é um agente antibiótico da classe das lincosamidas.

Propriedades Farmacodinâmicas

Modo de ação

A lincomicina é um antibiótico produzido por fermentação de *Streptomyces lincolnensis*. A lincomicina inibe a síntese de proteínas bacterianas por ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. A lincomicina é predominantemente bacteriostática *in vitro*. A atividade antibacteriana da lincomicina parece estar melhor correlacionada com o período de tempo em que a concentração de ingrediente ativo permanece acima da MIC do organismo infectante.

Mecanismo de resistência

A resistência cruzada entre a lincomicina e a clindamicina é completa. A resistência em estafilococos e estreptococos é mais frequentemente devido à metilação de nucleotídeos específicos no ARN 23S da subunidade ribossomal 50S, que pode determinar a resistência cruzada aos macrólidos e estreptograminas B (fenótipo MLSB). Os isolados resistentes aos macrólidos destes organismos devem ser testados quanto à resistência induzida à lincomicina / clindamicina utilizando o teste da zona D.

Metodologia para determinar a susceptibilidade *in vitro* à lincomicina

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como os descritos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ou pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Como CLSI e EUCAST não estabeleceram pontos de interrupção de susceptibilidade para a lincomicina, a clindamicina deve ser testada em seu lugar. A resistência às lincosamidas pode ser indutível por macrólidos em estafilococos resistentes a macrólidos, *Streptococcus pneumoniae* e estreptococos beta-hemolíticos. Os isolados resistentes aos macrólidos destes organismos devem ser rastreados quanto à resistência à clindamicina indutível utilizando o teste da zona D ou outra metodologia padrão.

CLSI e critérios de interpretação de susceptibilidade à difusão em disco para clindamicina

Organismo	Critérios Interpretativos de Susceptibilidade					
	Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM em µg / mL)			Difusão de disco (Diâmetros de Zona em mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5	1-2	≥4	≥21	15-20	≤14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococos beta-hemolíticos e estreptococos do grupo viridans	≤0,25	0,5	≥1	≥19	16-18	≤15
Bactérias anaeróbicas	≤2	4	≥8	NA	NA	NA

Conteúdo do disco 2 µg.

Os critérios interpretativos de MIC para anaeróbios são baseados em diluição em ágar.

NA = não aplicável

A validade dos métodos de diluição e de difusão em disco deve ser verificada por meio de amostras de controle de qualidade (CQ), conforme indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis ao se testar clindamicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo.

Intervalos de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade à clindamicina (CLSI)

Organismo	Intervalo Mínimo de Concentração Inibitória (MIC em µg/mL)	Faixa de Difusão de Disco (Diâmetros de Zona em mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	NA	24–30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	19–25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5–2	NA
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2–8	NA
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06–0,25	NA

Os intervalos MIC para as bactérias anaeróbias são baseados em diluição em ágar.

NA = Não aplicável

ATCC® é uma marca registrada da American Type Culture Collection

Diluição EUCAST e critérios de interpretação da susceptibilidade à difusão em disco para clindamicina

Organismo	Concentrações Inibitórias Mínimas (MIC em µg/mL)		Difusão de disco (Diâmetros de Zona em mm)	
	S	R	S	R
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,25	>0,5	≥22	<19
<i>Streptococcus groups A, B, C, G</i>	≤0,5	>0,5	≥17	<17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>0,5	≥19	<19
Estreptococos do grupo viridans	≤0,5	>0,5	≥19	<19
Anaeróbios Gram-positivos (exceto <i>Clostridium difficile</i>)	≤4	--	NA	NA
Anaeróbios Gram-negativos	≤4	--	NA	NA

Conteúdo do disco 2 µg.

Os critérios interpretativos de MIC para anaeróbios são baseados em diluição em ágar.

NA = não aplicável.

Intervalos de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade à clindamicina (EUCAST)

Organismo	Intervalo Mínimo de Concentração Inibitória (MIC em µg/mL)	Faixa de Difusão de Disco (Diâmetros de Zona em mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	22-28

NA = Não aplicável

ATCC® é uma marca registrada da American Type Culture Collection

Espectro antibacteriano

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo, para espécies selecionadas, e é desejável a informação local sobre a resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções seja questionável.

A lincomicina é resistente cruzada com clindamicina. Foi observada uma diminuição da susceptibilidade à clindamicina / lincomicina ao longo do tempo em particular entre o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e em algumas espécies de *Clostridium*.

Os organismos que são comumente suscetíveis à lincomicina incluem bactérias gram-positivas aeróbias e facultativas: *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à metilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Estreptococos do grupo viridans, *Corynebacterium diphtheriae*.

Bactérias anaeróbicas e microaerófilas: *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Propionibacterium acnes*.

Propriedades Farmacocinética

A administração intramuscular de dose única de 600 mg de lincomicina produz níveis médios de picos séricos de 11,6 µg/mL em 60 minutos e mantém níveis terapêuticos por 17 a 20 horas para organismos Gram-positivos mais suscetíveis. A taxa de excreção urinária após esta dose varia de 1,8 a 24,8% (em média: 10,3 por cento).

Uma infusão intravenosa de duas horas de 600 mg de lincomicina atinge os níveis médios de picos séricos de 15,9 µg/mL e produz níveis terapêuticos por 14 horas para organismos Gram-positivos mais suscetíveis. A excreção urinária varia de 4,9 a 23,3% (em média: 15,1 por cento).

A meia-vida biológica após administração intramuscular é de aproximadamente 5 horas. A meia-vida sérica da lincomicina pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal grave em comparação com pacientes com função renal normal. Em paciente com função hepática anormal, a meia-vida sérica pode ser duas vezes mais longa do que nos pacientes com função hepática normal. A hemodiálise e diálise peritoneal não são eficazes na remoção de lincomicina do soro.

Estudos em nível do tecido indicam que a bile é uma importante via de excreção. Níveis significativos foram demonstrados na maioria dos tecidos do corpo. Embora que a lincomicina parece difundir-se no líquido cefalorraquidiano (LCR), os níveis de lincomicina no LCR parecem inadequadas para o tratamento de meningite.

Dados de segurança pré-clínico

Os dados não clínicos de estudos convencionais sobre toxicidade de administração repetida, genotoxicidade, carcinogênese, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento não identificaram riscos particulares para os seres humanos. Nenhuma toxicidade de desenvolvimento foi observada quando doses superiores a 6 vezes a dose máxima recomendada por humanos (MHRD) foram administradas a ratas grávidas durante o período de organogênese. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos administrados com lincomicina a 1,2 vezes do MHRD.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Linatron[®] é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida à lincomicina, à clindamicina ou a qualquer outro componente do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 mês de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A formulação injetável de Linatron[®] contém álcool benzílico. O conservante álcool benzílico tem sido associado a eventos adversos graves, incluindo a “Síndrome de Gasping” e à morte em pacientes pediátricos.

Embora doses terapêuticas normais desse medicamento forneçam quantidades de álcool benzílico substancialmente menores que as relatadas em associação com a “Síndrome de Gasping”, a quantidade mínima de álcool benzílico que pode causar toxicidade não é conhecida. O risco de toxicidade do álcool benzílico depende da quantidade administrada e da capacidade do fígado e dos rins de desintoxicação da substância química. Crianças prematuras e que nasceram com peso baixo estão mais propensas a desenvolver a toxicidade.

Tem-se relatado colite pseudomembranosa, que pode evoluir de leve a grave (ameaçadora à vida), com o uso de muitos antibióticos, inclusive lincomicina, e pode variar em gravidade de leve à risco de vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

Foram relatadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas e reações cutâneas graves adversas (RCGAD) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e eritema multiforme (EM) em pacientes que recebem terapia com lincomicina. Se ocorrer uma reação anafilática ou uma reação cutânea grave, a lincomicina deve ser interrompida e terapia apropriada deve ser iniciada (vide item **Reações Adversas**).

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora do cólon e pode permitir o crescimento de clostridia.

Estudos indicam que a toxina produzida por *Clostridium difficile* é a causa primária da colite associada a antibióticos. Após o estabelecimento do diagnóstico primário de colite pseudomembranosa, medidas terapêuticas devem ser iniciadas. Casos leves de colite pseudomembranosa normalmente respondem à simples descontinuação do fármaco isolado. Em casos moderados a graves, deve-se considerar a terapia com fluidos e eletrólitos, suplementação de proteínas e tratamento com antibiótico clinicamente eficaz contra colite por *Clostridium difficile*.

Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a lincomicina, e pode variar na gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, levando ao crescimento excessivo de *C. difficile*.

C. difficile produz as toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento da CDAD. As cepas produtoras de hipertoxina de *C. difficile* causam morbidade e mortalidade aumentadas, uma vez que estas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Um histórico médico cuidadoso é necessário uma vez que se tem relatado a ocorrência de CDAD ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Apesar da lincomicina se difundir no fluido cerebrospinal, os níveis de lincomicina no líquido cefalorraquidiano são inadequados para o tratamento de meningite, desse modo, a lincomicina não deve ser utilizado para tratamento de meningite.

Durante terapia prolongada, recomenda-se monitorar as funções renal e hepática.

O uso de antibióticos pode ocasionar crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis, especialmente leveduras.

A lincomicina não é recomendado para uso em recém-nascidos. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a um mês não foram estabelecidas.

No caso de administração por infusão, lincomicina não deve ser administrado na forma de “bolus”, mas deve ser infundida conforme descrito no item 8. (vide item **Posologia e Modo de Usar**).

Fertilidade, gravidez e lactação

O álcool benzílico pode atravessar a placenta (vide item **Advertências e Precauções**).

Em humanos, a lincomicina atravessa a placenta e resulta em níveis séricos no cordão de cerca de 25% dos níveis séricos maternos. Não há acúmulo significativo no líquido amniótico. Existem dados limitados sobre o uso de lincomicina em mulheres grávidas. Não foram demonstrados aumentos em anormalidades congênitas ou atraso no desenvolvimento em filhos de 302 pacientes tratadas com lincomicina em vários estágios da gravidez, quando comparado a um grupo controle, até 7 anos após o nascimento. A lincomicina deve apenas ser utilizada na gravidez se claramente necessário.

A lincomicina foi detectada no leite humano em concentrações de 0,5 a 2,4 mcg/mL.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Nenhum estudo foi conduzido para determinar o efeito de lincomicina na habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lincomicina tem propriedades de bloqueio neuromuscular que podem aumentar a ação de outros agentes bloqueadores neuromusculares. Portanto, deve ser utilizada cuidadosamente em pacientes sob terapia com tais agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Linatron[®] solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, incolor a levemente amarelada, com leve odor, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em Adultos

Injeção Intramuscular:

- 1) 600 mg (2 mL) a cada 24 horas.
- 2) Infecções mais graves: 600 mg (2 mL) a cada 12 horas, ou mais frequentemente, dependendo da gravidade da infecção.

Infusão Intravenosa: Doses intravenosas são administradas com base de 1 g diluídas em pelo menos 100 mL de uma solução adequada, e administradas por infusão de, pelo menos, 1 hora de duração. NOTA: Ocorreram reações cardiopulmonares graves com a administração do medicamento de forma mais rápida e mais concentrada do que o recomendado.

- 1) 600 mg a 1 g a cada 8 ou 12 horas.
- 2) Infecções mais graves essas doses podem ser aumentadas.
- 3) Em infecções que ameacem a vida, doses de até 8 g diárias têm sido administradas. Administrar em infusão diluída, como descrito na tabela de Diluição e Índices de Infusão.

Diluição e Índices de Infusão

Dose	Volume de diluente	Tempo de administração
600 mg	100 mL	1 h
1 g	100 mL	1 h
2 g	200 mL	2 h
3 g	300 mL	3 h
4 g	400 mL	4 h

Essas doses devem ser repetidas sempre que for necessário, até o limite da dose diária máxima recomendada de 8 g de Linatron®.

Uso em Crianças (acima de 1 mês de idade)

Injeção Intramuscular:

- 1) 10 mg/kg a cada 24 horas.
- 2) Para infecções mais graves: 10 mg/kg a cada 12 horas ou mais frequentemente.

Infusão Intravenosa:

10 a 20 mg/kg/dia, dependendo da gravidade da infecção. Administrar como infusão diluída, como descrito na tabela de Diluição e Índices de Infusão.

Uso em pacientes com diminuição da função hepática ou renal

Em pacientes com disfunção hepática ou renal, a meia-vida do cloridrato de lincomicina está aumentada. Deve-se considerar a diminuição da frequência de administração de Linatron® em pacientes com prejuízo na função renal ou hepática.

Quando Linatron® é administrado a pacientes com insuficiência renal grave, a dose adequada é de 25% a 30% daquela recomendada para pacientes com função renal normal.

Infecções por Streptococos Beta-hemolíticos

O tratamento deve continuar por pelo menos 10 dias.

Compatibilidades

Dextrose 5% em ringer com lactato, dextrose 5% em ringer, dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%, dextrose 5% em água, dextrose 10% em água, solução de açúcar invertido 10%, ringer com lactato, cloreto de sódio a 0,9%, solução ringer.

Soluções com vitaminas para infusão: complexo B; complexo B com ácido ascórbico.

Soluções com antibióticos para infusão: penicilina G sódica (satisfatória para 4 horas); cefalotina; cloridrato de tetraciclina; cefaloridina; colistimetato (satisfatória para 4 horas); ampicilina; metecilina; cloranfenicol; sulfato de polimixina B.

Incompatibilidades

Linatron® é fisicamente incompatível com novobiocina, canamicina e fenitoína. Pode ser que esse item não inclua tudo devido a múltiplos fatores que influenciam os dados de compatibilidade das substâncias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgão (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listada por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Sistema Classe de Órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1000)	Muito rara (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações			Infecção vaginal			Colite pseudomembranosa, Colite por <i>Clostridium difficile</i>

Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático						Pancitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia, leucopenia, púrpura trombocitopênica
Distúrbios do sistema imunológico						Reação anafilática, angioedema, doença do soro
Distúrbios cardíacos						Parada cardiorrespiratória ^a
Distúrbios vasculares						Hipotensão ^b , tromboflebite ^c
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia, náusea, vômito				Esofagite ^d , desconforto abdominal
Distúrbios hepatobiliares						Icterícia, teste de função hepática anormal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Rash cutâneo, urticária	Prurido		Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, eritema multiforme
Distúrbios gerais e condições do local de administração						Abscesso estéril no local da injeção ^e , endurecimento no local da injeção ^e , dor no local da injeção ^e , irritação no local da injeção ^e

a Raros casos foram relatados após administração intravenosa muito rápida.

b Após administração parenteral, particularmente após administração muito rápida.

c Evento foi relatado com injeção intravenosa.

d Evento foi relatado com preparações orais.

e Relatado com injeção intramuscular.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Hemodiálise ou diálise peritoneal não são meios eficazes para remoção da lincomicina do sangue.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0112

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 - nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

7004200-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/03/2020	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Todas
20/06/2018	0495868/18-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização do código de identificação interno da bula do Profissional de Saúde	VPS	Todas
14/06/2018	0479249/18-1	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	Identificação, Indicações, Resultados de Eficácia, Características Farmacológicas, Contraindicações, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas, Posologia e Modo de Usar, Reações Adversas.	VPS	Todas

21/05/2014	0416538/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	21/05/2014	Todos	VPS	Todas
------------	--------------	--	---	---	---	------------	-------	-----	-------