



LINCOVAX[®]
(cloridrato de lincomicina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

300 mg/mL

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 600 mg (300 mg/mL): embalagem contendo uma ampola com 2 mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 2 mL de Lincovax 600 mg contém:

cloridrato de lincomicina.....	600 mg
Excipientes q.s.p.....	2 mL

(álcool benzílico, cloridrato de lidocaína, água para injetáveis).

A quantidade de álcool benzílico em cada mL é de 6 mg.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lincovax® (cloridrato de lincomicina) 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

Lincovax® 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 o fármaco cloridrato de lincomicina.

Referências Bibliográficas

- Spizek 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 induzível 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 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>Streptococcus 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 bactérias anaeróbicas 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 e 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
Gram-positivo anaeróbicos (exceto <i>Clostridium difficile</i>)	≤4	--	NA	NA
Gram-negativo anaeróbicos	≤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 meticilina 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 meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Estreptococos do grupo viridans, *Corynebacterium diphtheriae*.

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

Lincovax® 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 Lincovax® 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 9. Reações Adversas).

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

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 aumento da morbidade e mortalidade aumentadas, uma vez que estas infecções podem ser refratárias às terapias antimicrobianas e podem requerer colectomia. A CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Um histórico médico cuidadoso é necessário uma vez que se tenha 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, o fármaco não deve ser utilizado para o 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 recomendada 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, a lincomicina não deve ser administrada na forma de *bolus*, mas deve ser infundida conforme descrito no item “8. Posologia e modo de usar”.

Fertilidade, gravidez e lactação

O álcool benzílico pode atravessar a placenta (ver item “5. 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.

Lincovax® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, 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 da 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

Lincovax® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), e pode ser utilizado por 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.

Aspecto físico: solução injetável de coloração levemente amarelada, acondicionada em ampola de vidro de vidro incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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) Para 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
1g	100 mL	1 h
2g	200 mL	2 h
3g	300 mL	3 h
4g	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 Lincovax®.

Uso em Crianças acima de 1 mês de idade

Injeção Intramuscular

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

Infusão Intravenosa

- 1) 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 lincomicina em pacientes com prejuízo na função renal ou hepática.

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

Infecções por Estreptococos 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

O Lincovax® 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

Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas 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 e eritema multiforme
Distúrbios gerais e condições do local de administração						Abcesso 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

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

Reg. MS nº 1.0497.1477

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900 – 095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças
CRF-SP nº 49136

Fabricado por:

LABORATIL FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Aníbal dos Anjos Carvalho, 212
CEP: 04810-050 – Cidade Dutra
São Paulo – SP
CNPJ: 47.100.862/0001-50
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a 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
02/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2021	2857730/21-2	11203 – SIMILAR – Solicitação de transferência de titularidade de registro (operação comercial)	13/10/2021	Dizeres Legais	VP VPS	Solução injetável 300 mg/mL
04/06/2018	0446036/18-7	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	0446036/18-7	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 300 mg/mL
22/12/2017	23132861/78	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2017	0452085/17-3	11203 – SIMILAR – Solicitação de transferência a de titularidade (operação comercial)	28/08/2017	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 300 mg/mL