

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clincina 600 mg/4 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Clincina contém:

- Fosfato de clindamicina equivalente a 150 mg de clindamicina base

Excipientes: álcool benzílico, sódio (sob a forma de edetato dissódico e hidróxido de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Clincina está indicada no tratamento das seguintes infecções causadas por bactérias anaeróbias sensíveis ou estirpes de bactérias aeróbias Gram-positivas tais como *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Streptococcus pneumoniae*, e estirpes sensíveis de *Chlamydia trachomatis*.

- Infecções das vias respiratórias superiores incluindo amigdalites, faringites, sinusites, otites médias e escarlatina.
- Infecções das vias respiratórias inferiores incluindo bronquites, pneumonia, empiema e abcesso pulmonar.
- Infecções da pele e tecidos moles incluindo acne, furúnculos, celulite, impetigo, abcessos e feridas infetadas. Em infecções específicas da pele e tecidos moles, tais como erisipela e paroníquia (panarício), será de esperar uma resposta satisfatória à terapêutica com Clincina.
- Infecções ósseas ou articulares incluindo osteomielite e artrite séptica.
- Infecções ginecológicas incluindo endometrites, celulite, infecções vaginais e abcessos tubo-ováricos, salpingite e doença inflamatória pélvica, quando a sua administração se faz conjuntamente com um antibiótico cujo espectro abranja os aeróbios Gram-negativos. Nos casos de cervicite por *Chlamydia trachomatis* a terapêutica farmacológica simples com Clincina apresentou-se eficaz na erradicação deste microrganismo.
- Infecções intra-abdominais incluindo peritonites e abcessos abdominais quando a sua administração se faz conjuntamente com um antibiótico cujo espectro abranja os aeróbios Gram-negativos.

- Septicémia e endocardites. Está comprovada a eficácia de Clincina no tratamento de casos específicos de endocardite para os quais Clincina demonstrou ter efeito bactericida sobre o microrganismo infecioso nos testes de sensibilidade in vitro realizados com as concentrações séricas necessárias.
- Infecções dentárias tais como abcessos peridentários e periodontites.
- Infecções por *Plasmodium falciparum*, dados sobre estudos não controlados, utilizando várias doses de clindamicina, sugerem que esta é uma boa alternativa terapêutica, administrada só ou em associação com quinina ou amodiaquina, oral ou parenteralmente numa dose de 20 mg/kg/dia por um mínimo de 5 dias, no tratamento da infecção por *Plasmodium falciparum* multirresistente.

4.2 Posologia e modo e administração

A posologia e modo de administração deverão ser determinados relativamente à gravidade da infecção, à situação do doente e à sensibilidade do microrganismo em causa.

Dose recomendada de fosfato de clindamicina (administração IM ou IV):

Adultos:

A dose diária habitual para adultos de fosfato de clindamicina em caso de infecções da área intra-abdominal, da pélvis feminina e outras infecções sérias ou complicadas é de 2400-2700 mg, administrada em 2, 3 ou 4 doses iguais. Infecções menos complicadas causadas por microrganismos sensíveis respondem a doses mais baixas da ordem dos 1200-1800 mg/dia administradas em 3 ou 4 doses iguais.

Têm sido utilizadas com sucesso doses diárias até 4800 mg.

Não se recomenda a administração IM de doses superiores a 600 mg.

Crianças:

Crianças com mais de 1 mês de idade – recomenda-se 20 a 40 mg/Kg/dia, em 3 ou 4 doses iguais.

No caso de infecções por *Streptococcus* beta-hemolíticos o tratamento deve manter-se durante pelo menos 10 dias.

Tratamento da Doença Inflamatória Pélvica e Infecções do Cervix por *Chlamydia trachomatis*:

1. Doença Inflamatória Pélvica – tratamento em doentes internados

Administrar 900 mg de fosfato de clindamicina (IV) diariamente, de 8 em 8 horas, concomitantemente com um antibiótico de espectro apropriado para aeróbios Gram-negativos por via endovenosa; ex. 2,0 mg/kg de Gentamicina seguindo-se a administração diária de 1,5 mg/kg, de 8 em 8 horas, em pacientes com função renal normal. Manter a administração oral diária de 450 mg de cloridrato de clindamicina, de 6 em 6 horas, de forma a completar 10-14 dias totais de terapêutica.

2. Cervicite por *Chlamydia trachomatis*

Administrar 450 mg de cloridrato de clindamicina, 4 vezes ao dia, durante 10-14 dias.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância activa, à lincomicina ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A clindamicina deve ser prescrita com cuidado a doentes com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

Em certos doentes o uso deste medicamento pode, tal como acontece com outros antibióticos, desenvolver colites graves, por vezes fatais. O aparecimento da colite associada à antibioterapia pode ocorrer durante a administração do antibiótico ou após 2 ou 3 semanas.

A clindamicina não difunde no fluido cerebrospinal, não devendo portanto ser usada no tratamento da meningite.

O uso de Clincina pode causar superinfeções por microrganismos não sensíveis, particularmente leveduras.

Clincina deverá ser administrado com precaução a doentes atópicos.

Recomenda-se que se façam provas funcionais hepáticas e renais aos doentes a quem seja instituída terapêutica prolongada.

Lesão renal aguda

Foi notificada, com pouca frequência, lesão renal aguda, incluindo falência renal aguda. Nos doentes com disfunção renal preexistente ou a tomarem concomitantemente medicamentos nefrotóxicos, deve considerar-se a monitorização da função renal (ver secção 4.8).

A clindamicina não deve ser administrada não diluída por injecção endovenosa em bólus, mas sim por perfusão por um mínimo de 10-60 minutos.

Este medicamento contém 36 µl de álcool benzílico (9 µl por ml) por ampola de 4 ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em recém-nascidos ("síndrome de gasping"). A quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida, pelo que este medicamento não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mais do que uma semana em crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade), uma vez que há um risco aumentado devida à acumulação de álcool benzílico nas crianças pequenas.

Grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular-se no organismo e causar toxicidade (acidose metabólica), pelo que grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal ou em mulheres grávidas ou a amamentar.

Este medicamento contém 43,35mg de sódio por ampola (de 4 ml) equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado haver antagonismo in vitro entre a clindamicina e a eritromicina: considerando a possibilidade de este facto apresentar significado clínico, não se devem administrar os dois fármacos concomitantemente.

A clindamicina apresenta propriedades bloqueantes neuromusculares reforçando a ação de outros bloqueadores neuromusculares. Deverá, por esta razão, ser utilizada com precaução em doentes administrados com os fármacos em questão.

Antagonistas da vitamina K

Aumento dos valores de referência dos testes de coagulação (TP/INR) e/ou hemorragia têm sido relatados em doentes tratados com clindamicina em combinação com um antagonista da vitamina K (ex. varfarina, acenocumarol, fluindiona). Por conseguinte, a monitorização frequente dos testes de coagulação (TP/INR) deverá ser efetuada em doentes tratados com antagonistas da vitamina K.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: Não se estabeleceu ainda a segurança quanto ao uso durante a gravidez.

Mães em período de aleitamento: A clindamicina é eliminada no leite humano na concentração de 0,7 a 3,8 microgramas/ml.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Clincina, solução injectável não interfere com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gastrointestinais: dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia.

Reações de hipersensibilidade: observou-se ocasionalmente eritema maculopapular e urticária durante a terapêutica. As reações secundárias reportadas com maior frequência são eritema do tipo morbiliforme, sob uma forma ligeira a moderada. Associam-se à administração de clindamicina casos raros de eritema morbiliforme semelhante à síndrome de Stevens-Johnson. Foram reportadas raras ocorrências de reações anafiláticas.

Fígado: observaram-se ocasionalmente icterícia e resultados anormais das provas funcionais hepáticas durante a terapêutica com Clincina.

Pele e mucosas: prurido, vaginites, e com menor frequência, dermatites exfoliativas e vesiculobulhosas.

Hematopoiéticas: foram reportadas neutropenia (leucopenia) transitória, eosinofilia, agranulocitose e trombocitopenia. Em nenhum dos casos reportados foi possível atribuir uma etiologia diretamente relacionada com a terapêutica por Clincina.

Cardiovasculares: foram reportados com raridade casos de paragem cardiorrespiratória e hipotensão a seguir a administração intravenosa demasiado rápida.

Reações locais: irritação local, dor e formação de abcessos foram reportados com a injeção IM. Após injeção endovenosa foi referido o aparecimento de tromboflebites. Estas reações podem ser minimizadas por injeção IM profunda e evitando a aplicação de cateteres intravenosos permanentes.

Doenças renais e urinárias

Frequência desconhecida: Lesão renal aguda*

*ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A toxicidade da clindamicina não depende da dose administrada. Não estão descritos sintomas clínicos específicos relacionados com sobredosagem.

A hemodiálise e a diálise peritoneal não são eficazes na remoção da clindamicina do soro sanguíneo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos, código ATC: J01F F01

Microbiologia: A clindamicina tem atividade in vitro contra os seguintes microrganismos:

Cocos Gram-positivos aeróbios: *Streptococcus* (excepto *faecalis*) *Staphylococcus aureus* e *epidermidis* (estirpes produtoras ou não de penicilinase). Quando testadas

por métodos *in vitro*, algumas estirpes de *Staphylococcus* originalmente resistentes à eritromicina, desenvolveram rapidamente resistência à clindamicina.

Bacilos Gram-negativos anaeróbios: várias espécies de Bacteróides (incluindo o grupo dos *Bacteroides fragilis* e *melaninogenicus*) e de *Fusobacterium*.

Bacilos anaeróbios Gram-positivos não esporulados: incluindo *Propionibacterium*, *Eubacterium*, e várias espécies de *Actinomyces*.

Cocos anaeróbios e microaerófilos Gram-positivos: incluindo várias espécies de *Peptococcus* e *Peptostreptococcus* e *Streptococcus* microaerófilos.

Os Clostrídos são mais resistentes à clindamicina do que a maioria dos anaeróbios. Grande parte dos *Clostridium perfringens* são sensíveis à clindamicina, mas outras espécies, como o *Clostridium sporogenes* e *Clostridium tertium*, são frequentemente resistentes. Devem portanto fazer-se testes de sensibilidade antes da sua utilização.

A *Chlamydia trachomatis* é também sensível à clindamicina. Registaram-se casos de resistência cruzada entre a lincomicina e a clindamicina, e de antagonismo entre a clindamicina e eritromicina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção intramuscular do equivalente a 300 mg de clindamicina, alcançam-se níveis séricos de 6 microgramas/ml em 3 horas. Com a administração de 600 mg os níveis séricos atingem 9 microgramas/ml. Os níveis séricos máximos, nas crianças, são alcançados em 1 hora. Quando as mesmas doses são administradas por perfusão IV níveis séricos de 7 microgramas e 10 microgramas/ml são obtidos no final da perfusão. As concentrações séricas de clindamicina podem manter-se acima das concentrações inibitórias mínimas *in vitro*, da maioria dos microrganismos, pela administração de fosfato de clindamicina cada 8 a 12 horas no adulto e cada 6 a 8 horas na criança, ou por perfusão IV contínua. O estado de equilíbrio é atingido à terceira dose.

No final da perfusão intravenosa, de curta duração, do fosfato de clindamicina, alcançam-se níveis séricos máximos de clindamicina activa. O fosfato de clindamicina desaparece rapidamente do plasma - o seu tempo médio de vida é de 6 minutos - enquanto que a vida média biológica plasmática da clindamicina activa é de cerca de 3 horas no adulto e de 2 horas e meia na criança.

A vida média do produto aumenta ligeiramente nos pacientes com função renal ou hepática acentuadamente reduzida. A clindamicina difunde-se facilmente nos fluidos e tecidos orgânicos, incluindo o tecido ósseo, mas os seus níveis no LCR não são significativos, mesmo na presença de meningite.

Atravessa a barreira placentária podendo encontrar-se na circulação fetal. A clindamicina aparece também no leite materno. Podem observar-se altas concentrações de clindamicina na bílis. A sua vida média é de 2 a 3 horas podendo estar aumentada nos recém-nascidos e nos insuficientes renais. A clindamicina é metabolizada, provavelmente no fígado, sendo 10% excretada na forma inalterada ou sob a forma de metabolitos ativos pela urina e 4% pelas fezes e o restante é

excretado sob a forma de metabolitos inativos. A sua eliminação é lenta e dura muitos dias.

Apesar de inativo in vitro, o fosfato de clindamicina é in vivo rapidamente hidrolisado convertendo-se em clindamicina base, com atividade antibacteriana contra gram-positivos aeróbios e uma vasta variedade de anaeróbios.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A Clindamicina não foi mutagénica no teste do micronúcleo em ratos ou no teste de Ames. Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade.

Os estudos de toxicidade na reprodução, realizados em ratos e ratinhos, não evidenciaram efeitos adversos sobre a fertilidade nem teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico

Edetato dissódico

Hidróxido de sódio

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

São fisicamente incompatíveis com o fosfato de clindamicina os seguintes fármacos: ampicilina, difenil-hidantoína sódica, barbitúricos, aminofilina, gluconato de cálcio e sulfato de magnésio.

Clincina é física e quimicamente compatível, por um mínimo de 24 horas, em soluções de dextrose a 5% e soro fisiológico injectável, contendo os seguintes antibióticos nas concentrações usuais de administração: sulfato de amicacina, aztreonam, nafato de cefamandole, cefazolina sódica, cefotaxima sódica, cefoxitina sódica, ceftazidima sódica, ceftizoxima sódica, sulfato de gentamicina, sulfato de netilmicina, piperacilina e tobramicina.

A compatibilidade e estabilidade dos fármacos adicionados à solução varia relativamente à sua concentração e a outras condições.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

A exposição a baixas temperaturas, pode originar a formação de cristais na solução. Para a dissolução dos mesmos, aquecer a ampola agitando entre as mãos ou em banho-maria. Deve assegurar-se que todos os cristais se dissolvem em solução.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injectável 600 mg/4 ml (emb. de 1, 3, 5 e 60ampolas): a solução é acondicionada em ampolas de vidro tipo I de 4 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não se observaram efeitos deteriorantes nem se esperam alterações significativas do produto até ao termo do prazo de validade proposto de 24 meses, desde que se mantenham as condições de armazenamento requeridas.

Estabilidade físico-química das soluções diluídas de Clincina:

Temperatura ambiente: 6, 9 e 12 mg/ml (equivalente a clindamicina base) em dextrose a 5% em água, cloreto de sódio 0,9% ou Lactato de Ringer em frascos ou minisacos de plástico demonstraram estabilidade física e química durante pelo menos 16 dias a 25°C.

Refrigeração: 6, 9 e 12 mg/ml (equivalente a clindamicina base) em dextrose a 5% em água, cloreto de sódio 0,9% ou Lactato de Ringer em frascos ou minisacos de plástico demonstraram estabilidade física e química durante pelo menos 32 dias a 4°C.

Congelamento: 6, 9 e 12 mg/ml (equivalente a clindamicina base) em dextrose a 5% em água, cloreto de sódio 0,9% ou Lactato de Ringer em frascos ou minisacos de plástico demonstraram estabilidade física e química durante pelo menos oito semanas a -10°C.

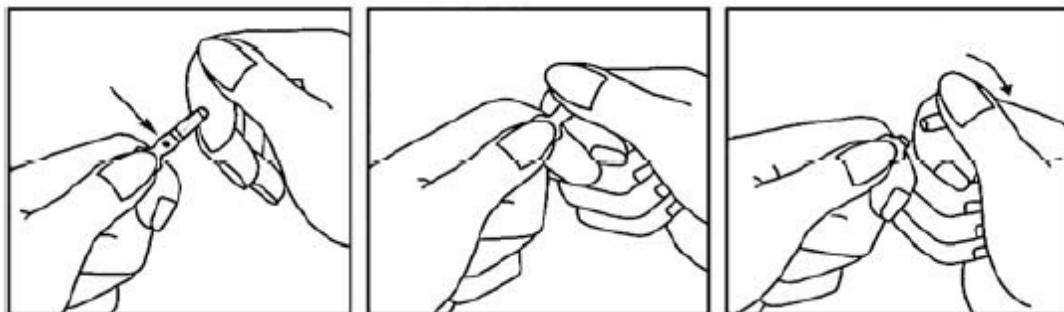
Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspecionados antes da sua utilização. Só deverá ser administrado se a solução se encontrar límpida e sem partículas em suspensão, e o recipiente estiver intacto.

Este medicamento destina-se a uma utilização única. O conteúdo não utilizado deverá ser eliminado de imediato.

Após abertura da ampola, a solução injetável deve ser usada de imediato.

Instruções para abrir as ampolas OPC (One-Point-Cut)

- Segure o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
- Coloque o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Coloque o dedo polegar de modo a tapar o ponto, conforme mostra a figura.
- Com os dedos indicadores perto um do outro, pressione na zona do ponto, para abrir a ampola.



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiro
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4610291 – 1 ampola de 4 ml de solução injetável, 600 mg/4 ml, ampola de vidro tipo I
N.º de registo: 4610390 – 3 ampolas de 4 ml de solução injetável, 600 mg/4 ml, ampola de vidro tipo I
N.º de registo: 4610499 – 5 ampolas de 4 ml de solução injetável, 600 mg/4 ml, ampola de vidro tipo I
N.º de registo: 5554308 – 50 ampolas de 4 ml de solução injetável, 600 mg/4 ml, ampola de vidro tipo I (embalagem hospitalar).
N.º de registo: 5080759 – 60 ampolas de 4 ml de solução injetável, 600 mg/4 ml, ampola de vidro tipo I (embalagem hospitalar).

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

Data da primeira autorização: 15 Maio 1998
Data da última renovação: 15 Maio 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO