Dalacin® C

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas Duras

300 mg

Dalacin® C
cloridrato de clindamicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Dalacin® C
Nome genérico: cloridrato de clindamicina

APRESENTAÇÕES
Dalacin® C 300 mg em embalagens contendo 16 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de Dalacin® C contém cloridrato de clindamicina equivalente a 300 mg de clindamicina base.
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido de milho e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dalacin® C (cloridrato de clindamicina) cápsulas é indicado no tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbicas susceptíveis, por cepas susceptíveis de bactérias aeróbias Gram-positivas como estreptococos, estafilococos e pneumococos, tais como:

- Infecções do trato respiratório superior, incluindo amidalite, faringite, sinusite, otite média;
- Infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia;
- Infecções da pele e partes moles, incluindo acne, furúnculos, celulite, impetigo, abscessos e feridas infeccionadas. Para infecções específicas da pele e partes moles, como erisipela e panarício, parece lógico que essas condições responderiam muito bem à terapia com Dalacin® C;
- Infecções ósseas e infecções das articulações, incluindo osteomielite aguda ou crônica e artrite séptica;
- Infecções dentárias, incluindo abscessos periodontais, periodontite, gengivite e abscessos periapicais;
- Infecções da pelve e do trato genital feminino, tais como endometrite, abscessos tubo-ovarianos não gonocócicos, celulite pélvica, infecção vaginal pós-cirúrgica, salpingite e doença inflamatória pélvica (DIP), quando associado a um antibiótico apropriado de espectro Gram-negativo aeróbico. Em casos de cervicite por *Chlamydia trachomatis,* a monoterapia com clindamicina tem se mostrado eficaz na erradicação do organismo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções de trato respiratório superior
No tratamento de tonsilites a clindamicina (150 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) é mais eficaz que a penicilina V (250 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) e que a eritromicina (250 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias).

Infecções de trato respiratório inferior
A clindamicina é superior ao metronidazol no tratamento de infecções pulmonares (incluindo abscessos e pneumonias necrotizantes) causadas por agentes anaeróbios.

Infecções de pele e partes moles
No tratamento de infecção de partes moles a combinação intravenosa de clindamicina (5 mg/kg a cada 6 horas) e gentamicina (1 mg/kg, a cada 8 horas) mostrou-se tão eficaz quanto cefotaxima (20 mg/kg, a cada 6 horas). Os tratamentos duraram de 5 a 10 dias e as taxas de cura foram de 71% para a combinação clindamicina e gentamicina *vs* 73% para o tratamento cefotaxima.

A clindamicina (300 mg, a cada 8 horas, por 7 dias, via oral) foi tão efetiva quanto cloxacilina (500 mg, a cada 8 horas, por 7 dias, via oral) no tratamento de 61 pacientes com infecção de pele e tecido subcutâneo.

Infecções ósseas e articulares
A clindamicina (300 a 600 mg, a cada 6 horas, intravenosa, por 72 horas) é mais efetiva que a cloxacilina (2 g a cada 6 horas, intravenosa, por 72 horas) para a profilaxia de infecção após fraturas expostas tipo I e II de Gustillo. Dos pacientes que usaram a clindamicina, 9,3% evoluíram com infecção *vs* 20% dos que usaram cloxacilina.

Infecções dentárias
A clindamicina (150 mg, a cada 6 horas) tem eficácia comparável a da ampicilina (250 mg, a cada 6 horas) no tratamento de abscessos odontogênicos.

Infecções ginecológicas
No tratamento de vaginoses bacterianas a clindamicina alcança eficácia similar a do metronidazol, tanto oral como topicamente. A taxa de cura de ambos fica entre 70 a 90%.

A clindamicina (900 mg, a cada 8 horas, por via intravenosa) é tão efetiva quanto ampicilina/sulbactam (2 g/1 g, a cada 6 horas, por via intravenosa) no tratamento da endometrite pós-parto. As taxas de cura foram de 88% e 83%, respectivamente. Resultados similares foram observados comparando clindamicina e gentamicina (900 mg/1,5 mg/kg, a cada 8 horas) com ampicilina/sulbactam (2 g/1 g, a cada 6 horas, por via intravenosa).

Outro trabalho sobre endometrite pós-parto mostrou que a clindamicina (600 mg, a cada 6 horas) combinada com gentamicina (dose definida através do nível sérico, a cada 8 horas) é tão efetiva quanto a cefoxitina (2 g, a cada 6 horas, por via intravenosa) e a mezlocilina (4 g, a cada 6 horas, por via intravenosa). A taxa de cura foi de 92%, 82% e 87%, respectivamente. Os tratamentos duraram de 4 a 10 dias. Resultados similares foram obtidos por Herman *et al* (1986) comparando a combinação clindamicina e gentamicina (taxa de cura clínica 76%) com cefoxitina (75%).

Em comparação com cefoperazona (2 g, a cada 12 horas, via intravenosa) a combinação clindamicina (600 mg, a cada 6 horas, via intravenosa) e gentamicina (1 a 1,5 mg/kg, a cada 8 horas, via intravenosa) mostrou eficácia similar em um estudo duplo-cego, randomizado no tratamento de infecção pélvica realizado com 102 mulheres.

Em pacientes com doença inflamatória pélvica o tratamento intravenoso combinado de clindamicina (900 mg, a cada 8 horas) e gentamicina (dose de ataque de 120 mg e manutenção de 80 mg, a cada 8 horas) é tão eficaz quanto cefotaxima intravenoso (2 g, a cada 8 horas). Também nestes casos quando comparamos a clindamicina combinada com um aminoglicosídeo (amicacina ou gentamicina) com a combinação cefoxitina e doxiciclina, observamos que ambas as opções têm eficácia semelhante.

Infecções por *Chlamydia trachomatis*
A clindamicina (450 mg, a cada 6 horas, por via oral, durante 10 dias) é mais efetiva e melhor tolerada do que a eritromicina (500 mg, a cada 6 horas, por via oral, durante 10 dias).

Referências
1. Brook & Hirokawa: Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: a prospective, randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. Clin Pediatr. 1985; 24: 331-336.
2. Perlino CA: Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection. Arch Intern Med. 1981; 141: 1424-1427.
3. Sanders CV, Hanna BJ & Lewis AC: Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. Am Rev Respir Dis. 1979; 120: 337-343.
4. Strom PR, Geheber CE, Morris ES et al: Clinical comparison of cefotaxime versus the combination of gentamicin plus clindamycin in the treatment of polymicrobial soft-tissue surgical sepsis. Clin Ther. 1982; 5: 26-31.
5. Pusponegoro EHD & Wiryadi BE: Clindamycin and cloxacillin compared in the treatment of skin and soft-tissue infections. Clin Ther. 1990; 12: 236-241.
6. Vasenius J, Tulikoura I, Vainionpaa S et al: Clindamycin versus cloxacillin in the treatment of 240 open fractures. A randomized prospective study. Ann Chir Gynaecol. 1998; 87: 224 a 228.
7. Mangundjaja S & Hardjawinata K: Clindamycin versus ampicillin in the treatment of odontogenic infections. Clin Ther. 1990; 12: 242-249.
8. Higuera F, Hidalgo H, Sanchez CJ et al: Bacterial vaginosis: a comparative, double-blind study of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole. Curr Ther Res. 1993; 54: 98-110.
9. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER et al: Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1993; 82: 405-410.
10. Schmitt C, Sobel JD & Meriwether C: Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. Obstet Gynecol. 1992; 79: 1020-1023.
11. Greaves WL, Chungafung J, Morris B et al: Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1988; 72: 799-802.
12. Martens MG, Faro S, Hammill HA et al: Ampicillin/sulbactam versus clindamycin in the treatment of postpartum endomyometritis. South Med J. 1990; 83: 408-413.
13. Gall S & Koukol D: Ampicillin/sulbactam vs Clindamycin/gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. J Reprod Med. 1996; 41: 575-580.

14. Faro S, Phillips LE, Baker JL et al: Comparative efficacy and safety of mezlocillin, cefoxitin, and clindamycin plus gentamicin in postpartum endometritis. Obstet Gynecol. 1987; 69: 760-766.
15. Herman G, Cohen AW, Talbot GH et al: Cefoxitin versus clindamycin and gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. Obstet Gynecol. 1986; 67: 371-376.
16. Gilstrap LC III, St Clair PJ, Gibbs RS et al: Cefoperazone versus clindamycin plus gentamicin for obstetric and gynecologic infections. Antimicrob Agents Chemother. 1986; 30: 808-809.
17. Martens MG, Faro S, Hammill H et al: Comparison of cefotaxime, cefoxitin and clindamycin plus gentamicin in the treatment of uncomplicated and complicated pelvic inflammatory disease. J Antimicrob Chemother. 1990; 26A: 37-43.
18. Soper DE & Despres B: A comparison of two antibiotic regimens for treatment of pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 1988;72: 7-12.
19. Walters MD & Gibbs RS: A randomized comparison of gentamicin-clindamycin and cefoxitin-doxycycline in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 1990; 95: 867-872.
20. Campbell WT & Dodson MG: Clindamycin therapy for Chlamydia trachomatis in women. Fertil Steril. 1990; 53: 624-625.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A clindamicina é um antibiótico semi-sintético produzido pela substituição do grupo 7(R)-hidroxi de um derivado da lincomicina, pelo grupo 7(S)-cloro.

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
A clindamicina é um antibiótico da classe das lincosamidas que inibe a síntese proteica bacteriana. Ela se liga à subunidade ribossomal 50S e afeta a montagem do ribossomo e o processo de tradução. Embora o fosfato de clindamicina seja inativo *in vitro*, a hidrólise rápida *in vivo* converte esse composto na clindamicina antibacteriana ativa. Em doses usuais, a clindamicina exibe atividade bacteriostática *in vitro*.

Efeitos farmacodinâmicos
A eficácia está relacionada ao período de tempo em que o nível do agente está acima da concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno (% T/CIM).

Resistência
A resistência à clindamicina é mais frequente devido a mutações no sítio de ligação ao antibiótico do rRNA ou a metilação de nucleotídeos específicos no RNA 23S da subunidade ribossomal 50S. Essas alterações podem determinar a resistência cruzada *in vitro* a macrolídeos e estreptograminas B (fenótipo MLS_B). A resistência é ocasionalmente devido a alterações nas proteínas ribossomais. A resistência à clindamicina pode ser induzida por macrolídeos em isolados bacterianos resistentes a macrolídeos. A resistência induzível pode ser demonstrada com teste de disco (teste de zona D) ou em caldo. Os mecanismos de resistência menos frequentemente encontrados envolvem modificação do antibiótico e do efluxo ativo. Há uma resistência cruzada completa entre clindamicina e lincomicina. Assim como acontece com muitos antibióticos, a incidência de resistência varia com as espécies bacterianas e a área geográfica. A incidência de resistência à clindamicina é maior entre os isolados estafilocócicos resistentes à meticilina e os isolados pneumocócicos resistentes à penicilina do que entre os organismos suscetíveis a esses agentes.

Atividade antimicrobiana
A clindamicina demonstrou ter atividade in vitro contra a maioria dos isolados dos seguintes microrganismos:

Bactérias aeróbicas
Bactérias gram-positivas
- *Staphylococcus aureus* (isolados suscetíveis à meticilina)
- Estafilococos coagulase-negativas (isolados suscetíveis à meticilina)
- *Streptococcus pneumoniae* (isolados suscetíveis à penicilina)
- Estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A, B, C e G

- Estreptococos do grupo Viridans
- *Corynebacterium* spp.

Bactérias gram-negativas
- *Chlamydia trachomatis*

Bactérias anaeróbicas

Bactérias gram-positivas
- *Actinomyces* spp.
- *Clostridioides* spp. (exceto *Clostridioides difficile*)
- *Eggerthella* (*Eubacterium*) spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Bactérias gram-negativas
- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Fungos
- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoários
- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Pontos de interrupção

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, deve ser procurado um parecer especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável. Particularmente em infecções graves ou falha terapêutica, o diagnóstico microbiológico com verificação do patógeno e sua susceptibilidade à clindamicina é recomendado.

A resistência é geralmente definida pelo critério interpretativo de susceptibilidade (pontos de interrupção) estabelecidos pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) ou pelo Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para antibióticos administrados sistematicamente.

Os pontos de interrupção do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) para organismos relevantes estão listados abaixo.

Tabela 1. Critério interpretativo de susceptibilidade do CLSI para clindamicina

Patógeno	Concentrações Inibitória Mínima (mcg/mL)			Disco-difusão (Diâmetro do halo em mm)[a]		
	S	I	R	S	I	R
Staphylococcus spp.	≤0,5	1–2	≥4	≥21	15–20	≤14
Streptococcus spp.	≤0,25	0,5	≥1	≥19	16–18	≤15
Bactéria anaeróbica[b]	≤2	4	≥8	NA	NA	NA

NA=não aplicável; S=suscetível; I=intermediário; R=resistente.

[a]Conteúdo do disco 2 microgramas de clindamicina.

[b]Faixas de CIM para anaeróbicos são baseadas na metodologia de diluição em ágar.

Um relatório de "Suscetíveis" (S) indica que o patógeno provavelmente será inibido se o composto antimicrobiano no sangue atingir as concentrações geralmente alcançáveis. Um relatório de "Intermediário" (I) indica que o resultado deve ser considerado equivocado e, se o micro-organismo não é totalmente suscetível a

drogas alternativas, clinicamente viáveis, o teste deve ser repetido. Esta categoria implica em uma possível aplicabilidade clínica em locais do corpo onde o fármaco é fisiologicamente concentrado ou em situações em que pode ser utilizada uma dose elevada de fármaco. Esta categoria também fornece uma zona tampão que impede que fatores técnicos pequenos e não controlados causem grandes discrepâncias na interpretação. Um relatório de "Resistente" (R) indica que o patógeno não é susceptível a ser inibido se o composto antimicrobiano no sangue atingir as concentrações geralmente alcançáveis; outra terapia deve ser selecionada.

Os procedimentos de teste de susceptibilidade padronizados exigem o uso de controles de laboratório para monitorar e garantir a acurácia e precisão dos suprimentos e reagentes utilizados no ensaio e as técnicas dos indivíduos que realizam o teste. O pó de clindamicina padrão deve fornecer as faixas de CIM na Tabela 2. Para a técnica de disco-difusão usando o disco de 2 mcg de clindamicina, os critérios fornecidos na Tabela 2 devem ser alcançados.

Tabela 2. Faixas de Controle de Qualidade (CQ) aceitáveis do CLSI para a clindamicina a ser usada na validação dos resultados dos testes de suscetibilidade

Cepa do CQ	Faixa da concentração inibitória mínima (mcg/mL)	Faixa de disco-difusão (diâmetro do halo em mm)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,06–0,25	NA
Staphylococcus aureus ATCC 25923	NA	24–30
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,03–0,12	19–25
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0,5–2[a]	NA
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	2–8[a]	NA
Eggerthella lenta ATCC 43055	0,06–0,25[a]	NA

NA=Não aplicável.
ATCC® é uma marca registrada da American Type Culture Collection.
[a]Faixas de CIM para anaeróbicos são baseadas na metodologia de diluição em ágar.

Os pontos de interrupção do Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) estão apresentados abaixo.

Tabela 3. Critério Interpretativo de Susceptibilidade do EUCAST para clindamicina

	Pontos de interrupção da CIM (mg/L)		Pontos de interrupção do diâmetro do halo (mm)[a]	
Organismo	**S ≤**	**R >**	**S ≥**	**R <**
Staphylococcus spp.	0,25	0,5	22	19
Streptococcus Grupos A, B, C e G	0,5	0,5	17	17
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5	19	19
Viridans group streptococci	0,5	0,5	19	19
Gram-positive anaerobes	4	4	NA	NA
Gram-negative anaerobes	4	4	NA	NA
Corynebacterium spp.	0,5	0,5	20	20

[a]Conteúdo do disco de 2 µg de clindamicina
NA=não aplicável; S=suscetível; R=resistente

Faixas de CQ do EUCAST para determinação da CIM e do halo do disco estão na tabela abaixo.

Tabela 4. Faixas de Controle de Qualidade (CQ) aceitáveis do EUCAST para a clindamicina a ser usada na validação dos resultados dos testes de suscetibilidade

Cepa do CQ	Faixa da concentração inibitória mínima (mcg/mL)	Faixa de disco-difusão (diâmetro do halo em mm)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,03–0,125	22-28

ATCC® é uma marca registrada da American Type Culture Collection

Propriedades Farmacocinéticas

Estudos de níveis séricos conduzidos com uma dose oral de 150 mg de cloridrato de clindamicina em 24 voluntários adultos normais mostraram que a clindamicina foi rapidamente absorvida após administração oral. Foi atingido nível sérico médio de 2,50 µg/mL em 45 minutos; os níveis séricos foram em média de 1,51 µg/mL em 3 horas e de 0,70 µg/mL em 6 horas. A absorção de uma dose oral é quase completa (90%) e a administração concomitante de alimentos não modifica, de forma considerável, as concentrações séricas; os níveis séricos foram uniformes e previsíveis de pessoa para pessoa e entre as doses. Estudos de níveis séricos conduzidos após doses múltiplas de cloridrato de clindamicina por até 14 dias não apresentaram evidências de acúmulo ou de alteração do metabolismo do medicamento. A meia-vida sérica da clindamicina aumentou discretamente em pacientes com função renal acentuadamente reduzida. A hemodiálise e a diálise peritoneal não são eficazes na remoção da clindamicina do soro. As concentrações séricas da clindamicina aumentaram de forma linear com o aumento da dose. Os níveis séricos superaram a CIM (concentração inibitória mínima) para a maioria dos microrganismos indicados por, pelo menos, seis horas após a administração de doses usualmente recomendadas. A clindamicina é amplamente distribuída nos fluidos e tecidos corpóreos (incluindo ossos). Estudos in vitro em fígado humano e microssomas intestinais indicaram que a clindamicina é predominantemente oxidada pela CYP3A4, com menor contribuição da CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina e um metabólito menor, a N-desmetilclindamicina. A meia-vida biológica média é de 2,4 horas. Aproximadamente 10% dos metabólitos ativos são excretados na urina e 3,6% nas fezes; o restante é excretado na forma de metabólitos inativos. Doses de até 2 gramas de clindamicina por dia, durante 14 dias, foram bem toleradas por voluntários sadios, com exceção da incidência de efeitos colaterais gastrintestinais ser maior com doses mais altas. Nenhum nível significativo de clindamicina é atingido no líquido cerebrospinal, mesmo na presença de meninges inflamadas. Estudos farmacocinéticos em voluntários idosos (61 – 79 anos) e adultos jovens (18 – 39 anos) indicam que apenas a idade não altera a farmacocinética da clindamicina (clearance, meia-vida de eliminação, volume de distribuição e área sob a curva) após administração IV do fosfato de clindamicina. Após administração oral de cloridrato de clindamicina, a meia-vida de eliminação aumentou para aproximadamente 4,0 horas (variação de 3,4 – 5,1 h) em idosos, em comparação com 3,2 horas (variação de 2,1 – 4,2 h) em adultos jovens. O grau de absorção, no entanto, não é diferente entre as faixas etárias e não é necessária alteração posológica para idosos com função hepática normal e função renal normal (ajustada para a idade).

Adultos obesos com idade entre 18 e 20 anos

Uma análise dos dados farmacocinéticos em adultos obesos com 18 a 20 anos de idade demonstrou que a depuração da clindamicina e o volume de distribuição normalizado pelo peso corporal total são comparáveis, independentemente da obesidade.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese

Estudos de longa duração não foram realizados em animais para avaliar o potencial carcinogênico.

Mutagenicidade

Testes de genotoxicidade realizados incluíram o teste do micronúcleo em ratos e um teste de Ames *Salmonella* invertido. Ambos os testes foram negativos.

Alterações na Fertilidade
Estudos de fertilidade em ratos tratados com até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 1,1 vezes a maior dose recomendada em adultos humanos; dose calculada em mg/m^2), por via oral, não revelaram efeitos na fertilidade ou no acasalamento.

Em estudos de desenvolvimento fetal em ratos com clindamicina oral não foi observado desenvolvimento de toxicidade, exceto em doses que produziram toxicidade materna.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dalacin® C é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à clindamicina ou à lincomicina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações cutâneas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), e pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) têm sido relatados em pacientes recebendo terapia com clindamicina. Se ocorrer hipersensibilidade ou reação cutânea grave, a clindamicina deve ser descontinuada e uma terapia apropriada deve ser iniciada (vide item 4. Contraindicações e item 9. Reações Adversas).

Colite pseudomembranosa foi relatada em associação a quase todos agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, e pode variar, em gravidade, de leve até risco de morte. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o supercrescimento de clostridia. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridioides difficile* é a principal causa de "colite associada a antibiótico". Após se estabelecer diagnóstico de colite pseudomembranosa, as medidas terapêuticas devem ser iniciadas. Casos leves de colite pseudomembranosa geralmente respondem à interrupção do fármaco isoladamente. Em casos moderados a graves, deve-se considerar o tratamento hidroeletrolítico, suplementação proteica e tratamento com um fármaco antibacteriano clinicamente eficaz contra colite por *Clostridioides difficile.*

Diarreia associada à *Clostridioides difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo clindamicina, podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon resultando em um crescimento excessivo das cepas de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a antimicrobianos e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerada para todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos, portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento.

A clindamicina não deve ser usada no tratamento da meningite, pois não penetra adequadamente no líquido cefalorraquidiano.

Durante terapia prolongada devem ser realizados testes periódicos de função hepática.

Não é necessária a redução da dose em pacientes com doença renal e hepática. Entretanto, determinações periódicas de enzimas hepáticas devem ser realizadas durante o tratamento com clindamicina de pacientes com doença hepática grave.

A clindamicina é potencialmente nefrotóxica. Foi relatada lesão renal aguda, incluindo insuficiência renal aguda. Portanto, o monitoramento da função renal deve ser considerado durante a terapia de pacientes com disfunção renal pré-existente ou tomando concomitantemente medicamentos nefrotóxicos e o monitoramento da função renal deve ser realizado se o tratamento for prolongado.

Devido ao risco de esofagite e úlcera esofágica, é importante assegurar a conformidade com as orientações de administração (vide item 8 Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

Uso durante a Gravidez
Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos com clindamicina oral não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, exceto em doses que causaram toxicidade materna. Estudos de reprodução em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos.

A clindamicina atravessa a placenta em humanos. Após doses múltiplas, as concentrações no líquido amniótico foram de, aproximadamente, 30% das concentrações sanguíneas maternas.

Em estudos clínicos com mulheres grávidas, a administração sistêmica de clindamicina durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez não tem sido associada a um aumento da frequência de anomalias congênitas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gravidez.
A clindamicina deve ser utilizada na gravidez apenas se claramente necessária.

Dalacin® C é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação
A clindamicina foi detectada no leite materno em concentrações de <0,5 a 3,8 mcg/mL.
A clindamicina tem o potencial de causar efeitos adversos na flora gastrointestinal do lactente, como diarreia ou sangue nas fezes, ou erupção cutânea. Se a clindamicina administrada por via oral ou intravenosa for exigida a uma lactante, não é um motivo para interromper a amamentação, mas uma droga alternativa pode ser preferida. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de clindamicina e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente da clindamicina ou da condição materna subjacente.

Efeito na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas
O efeito da clindamicina na habilidade de dirigir ou operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos demonstraram que a clindamicina apresenta propriedades de bloqueio neuromuscular que podem intensificar a ação de outros fármacos com atividade semelhante. Portanto, a clindamicina deve ser usada com cautela em pacientes sob terapia com tais agentes.

A clindamicina é metabolizada predominantemente pela CYP3A4 e, em menor grau pela CYP3A5, para o metabólito principal sulfóxido de clindamicina e para o menor metabolito N-desmetilclindamicina. Deste modo, os inibidores de CYP3A4 e CYP3A5 podem reduzir a depuração da clindamicina e os indutores destas isoenzimas podem aumentar a depuração da clindamicina. Na presença de indutores fortes de CYP3A4 como a rifampicina, monitorar a perda de eficácia.

Estudos *in vitro* indicam que a clindamicina não inibe CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 e apenas inibe moderadamente a CYP3A4. Portanto, as interações clinicamente importantes entre clindamicina e fármacos coadministrados metabolizados por estas enzimas CYP são improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Dalacin® C deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade 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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsulas de gelatina dura, com corpo e tampa lilás e gravação "UPJOHN395" em branco no corpo e na tampa da cápsula, contendo pó branco de odor desprezível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em Adultos
A dose diária recomendada é de 600 – 1.800 mg, dividida em 2, 3 ou 4 doses iguais. Para evitar a possibilidade de irritação do esôfago, Dalacin® C deve ser administrado com um copo cheio de água e pelo menos 30 minutos antes de se deitar.

Uso em Idosos
Estudos farmacocinéticos com clindamicina mostraram que não há diferenças importantes entre pacientes jovens e idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade), após administração oral ou intravenosa. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade) (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Doses em indicações específicas

Tratamento de infecções por estreptococo beta-hemolítico: Consulte as recomendações de dosagem "Uso em Adultos". O tratamento deverá continuar pelo menos durante dez dias.

Tratamento intra-hospitalar de doença inflamatória pélvica: 900 mg de fosfato de clindamicina, por via intravenosa, a cada 8 horas, concomitantemente a um antibiótico de espectro aeróbio Gram-negativo apropriado, como gentamicina 2,0 mg/kg, administrado por via IV, seguido de 1,5 mg/kg a cada 8 horas em pacientes com função renal normal. O tratamento IV deve ser continuado por pelo menos 4 dias e por pelo menos 48 horas após a recuperação da paciente.

Continua-se então o tratamento com Dalacin® C cápsulas, administrando-se por via oral 450-600 mg a cada 6 horas até completar 10 – 14 dias de tratamento total.

Tratamento de amidalite e faringite agudas causadas por estreptococo: Dalacin® C 300 mg (1 cápsula) 2 vezes ao dia, durante 10 dias.

Dose Omitida
Caso o paciente esqueça-se de administrar Dalacin® C no horário estabelecido, ele deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência do Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listados em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de Sistema de Órgãos	**Comum >1/100 a ≤1/10**	**Incomum >1/1000 a ≤1/100**	**Rara >1/10000 a ≤1/1000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Infecções e infestações	colite pseudomembranosa*			colite por *Clostridioides difficile**, infecção vaginal*
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	eosinofilia			agranulocitose*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*
Distúrbios do sistema imunológico				choque anafilático*, reação anafilactoide*, reação anafilática*, hipersensibilidade*
Distúrbios do sistema nervoso		disgeusia		
Distúrbios gastrointestinais	diarreia	dor abdominal, vômito, náusea		úlcera esofágica*‡≠, esofagite*‡≠
Distúrbios hepatobiliares				icterícia*
Distúrbios na pele ou no tecido subcutâneo	rash maculopapular	urticária	eritema multiforme, pruridos	necrólise epidérmica tóxica (NET)*, síndrome de Steven Johnson (SSJ)*, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*, pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG)*, angioedema*, dermatite esfoliativa*, dermatite bolhosa*, rash morbiliforme*
Distúrbios renais e urinários				lesão renal aguda*
Exames Laboratoriais	exame de função hepática anormal			

*Reação Adversa a Medicamento identificada pós-comercialização
‡ Reação Adversa a Medicamento aplicável somente a formulação oral
≠ Possível ocorrência de esofagite e úlcera esofágica, especialmente se tomadas em posição deitada e/ou com uma pequena quantidade de água.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Hemodiálise e diálise peritonial não são meios eficazes para a eliminação do composto do sangue.

Em caso de superdose, empregar tratamento sintomático e de suporte.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0385
Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 - São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP
Indústria Brasileira.

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

DLCCAP_18

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/11/2023		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2023		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
24/01/2023	0073677230	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2023	0073677230	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
20/07/2021	2830917219	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/07/2021	2830917219	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16

							• REAÇÕES ADVERSAS		
01/12/2020	4239886200	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2020	4239886200	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
22/11/2019	3224350192	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3224350192	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP e VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
12/07/2018	0558707187	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2018	0558707187	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
02/10/2017	2067572171	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0283539/17-8	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/07/2017	• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16
11/08/2017	1687603172	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2017	1687603172	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4 300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8
30/06/2017	1329366174	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	30/06/2017	1329366174	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de		• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • QUANDO NÃO DEVO USAR	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4 300 MG CAP GEL DURA CT

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE		2 BL AL PLAS INC X 8
16/12/2016	2611096/16-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2016	2611096/16-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4 300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8
30/06/2016	2006562/16-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	2006562/16-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• APRESENTAÇÕES	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4
			04/02/2016	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ	02/05/2016	• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4

					DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil				
			20/05/2016	1795230/16-1	MEDICAMENTO NOVO- Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	20/06/2016	• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 4
28/01/2016	1211774/16-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2016	1211774/16-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8
23/04/2015	0352561/15-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2015	0352561/15-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• Sem alterações	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8
22/08/2013	0697937/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2013	0697937/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		• Inclusão inicial de texto de bula	VP e VPS	300 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC X 8 150 MG/ML SOL INJ CT AMP VD TRANS X 2 ML