

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dalacin C 150 mg Cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula branca contém 150 mg de clindamicina (sob a forma de 177.515 mg cloridrato de clindamicina).

Excipientes com efeito conhecido: lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas brancas (corpo e cabeça) de gelatina, tamanho n.º1, com impressão “Clin 150” e “Pfizer”, contendo pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Dalacin C está indicado no tratamento das seguintes infeções causadas por bactérias anaeróbias sensíveis ou estirpes de bactérias aeróbias Gram-positivas tais como *Streptococci*, *Staphylococci* e *Pneumococci*, e estirpes sensíveis de *Chlamydia trachomatis*.

- Infeções das vias respiratórias superiores incluindo amigdalites, faringites, sinusites, otites médias e escarlatina.
- Infeções das vias respiratórias inferiores incluindo bronquites, pneumonia, empiema e abscesso pulmonar.
- Infeções da pele e tecidos moles incluindo acne, furúnculos, celulite, impetigo, abscessos e feridas infetadas. Em infeções específicas da pele e tecidos moles, tais como erisipela e paroníquia (panarício), será de esperar uma resposta satisfatória à terapêutica com Dalacin C.
- Infeções ósseas ou articulares incluindo osteomielite e artrite séptica.
- Infeções ginecológicas incluindo endometrites, celulite, infeções vaginais e abscessos 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 Dalacin C apresentou-se eficaz na erradicação deste microrganismo.
- Infeções intra-abdominais incluindo peritonites e abscessos abdominais quando a sua administração se faz conjuntamente com um antibiótico cujo espectro abranja os aeróbios Gram-negativos.

- Septicemia e endocardites. Está comprovada a eficácia da clindamicina no tratamento de casos específicos de endocardite para os quais a clindamicina demonstrou ter efeito bactericida sobre o microrganismo infeccioso nos testes de sensibilidade *in vitro* realizados com as concentrações séricas necessárias.

- Infecções dentárias tais como abscessos peridentários e periodontites.

- Encefalite toxoplásmica em doentes com SIDA. A associação entre o Dalacin C e a pirimetamida mostrou-se eficaz em doentes que não toleram o tratamento convencional.

- Pneumonia *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente classificada como *Pneumocystis carinii*) em doentes com SIDA. Pode usar-se a associação entre o Dalacin C e a primaquina em doentes que não toleraram ou que não responderam adequadamente ao tratamento convencional.

- Infecção por *Plasmodium falciparum*: dados sobre estudos não controlados, utilizando várias doses de clindamicina, sugerem que esta é uma boa alternativa terapêutica, administrada em associação com quinina, por via oral no tratamento da infecção por *Plasmodium falciparum* multirresistente.

Ficou demonstrada a suscetibilidade à clindamicina *in vitro* dos seguintes organismos: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisi*, e *Mycoplasma hominis*.

Devem ser tomadas em consideração as orientações nacionais e/ou locais sobre o uso apropriado dos medicamentos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de 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.

Para evitar a possibilidade de irritação esofágica, as cápsulas de Dalacin C deverão ser administradas com um copo cheio de água.

Adultos

600-1800 mg/dia divididos em 2, 3 ou 4 doses iguais.

Crianças

8-25 mg/Kg/dia em 3 ou 4 doses iguais

Idosos

Estudos farmacocinéticos com clindamicina não mostraram diferenças clinicamente significativas entre indivíduos jovens e idosos com função hepática normal e função renal (ajustada à idade) normal após administração oral. Pelo que, não é necessário ajuste de dose em idosos com as funções hepática e renal (ajustada à idade) normais (ver secção 5.2).

Posologia no compromisso renal

Não é necessária a alteração da dosagem de clindamicina em doentes com compromisso renal.

Posologia na afeção hepática

Não é necessária alteração da dosagem de clindamicina em doentes com afeção hepática.

Posologia em indicações específicas:

Tratamento das infeções por Streptococcus beta-hemolíticos

Devem ser seguidas as recomendações das posologias acima referidas. O tratamento deve manter-se durante pelo menos 10 dias.

Tratamento da doença inflamatória pélvica 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 intravenosa; por ex.. 2,0 mg/kg de gentamicina seguindo-se a administração diária de 1,5 mg/kg, de 8 em 8 horas, em doentes 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 tratamento.

Tratamento da cervicite por Chlamydia Trachomatis

Administrar 450-600 mg de cloridrato de clindamicina, em cápsulas 4 vezes ao dia, durante 10-14 dias.

Tratamento da encefalite toxoplásmica em doentes com SIDA

Administrar oralmente 600-1200 mg de cloridrato de clindamicina, de 6 em 6 horas durante duas semanas, seguida de uma administração de 300-600 mg de 6 em 6 horas. A duração total do tratamento é de 8 a 10 semanas. A dose de primetamina é de 25 a 75 mg diários durante 8 a 10 semanas. Devem ser administrados 10 a 20 mg/dia de ácido fólico com doses mais elevadas de primetamina.

Tratamento da pneumonia Pneumocystis carinii em doentes com SIDA

Administrar oralmente 300 a 450 mg de cloridrato de clindamicina de 6 em 6 horas durante 21 dias e 15 a 30 mg de primaquina uma vez por dia durante 21 dias.

Tratamento de tonsilite estreptocócica aguda/faringite

Administrar 300 mg de cloridrato de clindamicina duas vezes ao dia durante 10 dias.

Tratamento das infeções por Plasmodium falciparum

Malaria não complicada por Plasmodium falciparum

Adultos:

Sulfato de quinina 650 mg por via oral 3 vezes por dia durante 3 ou 7 dias em associação com clindamicina 20 mg/kg/dia por via oral dividido em 3 tomas diárias durante 7 dias.

Crianças:

Sulfato de quinina 10 mg/kg por via oral 3 vezes por dia durante 3 ou 7 dias em associação com clindamicina 20 mg/kg/dia por via oral dividido em 3 tomas diárias durante 7 dias

Malaria severa

Adultos:

Gluconato de quinidina 10 mg/kg dose de carga intravenosa durante 1-2 h, depois 0,02 mg/kg/min por perfusão contínua pelo menos durante 24 h (para uma posologia alternativa ver informação do fármaco quinidina).

Quando a densidade do parasita for inferior a 1% e o doente possa tomar a medicação por via oral, o tratamento deve ser terminado com quinina por via oral, com a dose como acima descrito, em associação com clindamicina 20 mg/kg/dia por via oral dividida em 3 tomas diárias durante 7 dias. Se o doente não for capaz de tomar a medicação por via oral, deve ser administrada uma dose de carga 10 mg/kg IV seguida de 5 mg/kg IV cada 8 h. Evitar rápida administração IV. Trocar para administração oral de clindamicina (dose como descrita acima) assim que o doente possa tomar medicação por via oral. Duração do tratamento, 7 dias.

Crianças:

Gluconato de quinidina na mesma posologia e recomendações dos adultos em associação com clindamicina 20 mg/kg/dia por via oral dividida em 3 tomas diárias durante 7 dias. Se o doente não for capaz de tomar a medicação por via oral, deve ser administrada uma dose de carga 10 mg/kg IV seguida de 5 mg/kg IV cada 8 h. Evitar rápida administração IV. Trocar para administração oral de clindamicina (dose como descrita acima) assim que o doente possa tomar medicação por via oral. Duração do tratamento, 7 dias.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à clindamicina e lincomicina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *clostridia difficile*. Esta condição foi referida com a utilização de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a clindamicina. O *Clostridium difficile* produz as toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) e é a causa primária de “colite associada a antibióticos”.

É importante ter em consideração o diagnóstico de CDAD em doentes que desenvolvam diarreia após a administração de agentes antibacterianos. Esta pode progredir para colite, incluindo colite pseudomembranosa (ver secção 4.8), cuja gravidade poderá variar desde ligeira a colite fatal. Se houver suspeita ou confirmação de diarreia associada a antibióticos ou colite associada a antibióticos, o tratamento em curso com agentes antibacterianos, incluindo clindamicina, deve ser descontinuado e devem ser iniciadas imediatamente medidas terapêuticas adequadas. Os medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Dado que a clindamicina não se difunde adequadamente no fluido cerebrospinal, o medicamento não deve ser utilizado no tratamento da meningite.

Recomenda-se que se façam provas funcionais hepáticas e renais aos doentes a quem seja instituída terapêutica por um período superior a 14 dias.

O uso de fosfato de clindamicina pode resultar no crescimento em excesso de organismos não suscetíveis, particularmente leveduras.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Os estudos animais de toxicidade reprodutiva oral e subcutânea em ratos e coelhos não revelaram efeitos nefastos sobre a fertilidade ou desenvolvimento embriofetal, exceto em doses que causam toxicidade materna. No entanto, os estudos em animais nem sempre são predicativos da resposta humana.

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

Em ensaios clínicos, a administração sistémica de clindamicina em mulheres grávidas, durante os segundo e terceiro trimestres não foi associado a um aumento de anomalias congénitas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gravidez.

A clindamicina só deve ser utilizada na gravidez caso seja estritamente necessário.

Amamentação

Foi referido que a clindamicina administrada por via oral e parentérica aparece no leite humano na concentração de 0,7 a 3,8 mcg/ml. A clindamicina não deve ser tomada por mulheres a amamentar devido ao potencial para reações adversas graves nos lactentes.

Fertilidade

Os estudos de fertilidade em ratos tratados oralmente com clindamicina não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade ou na capacidade de acasalamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da clindamicina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela seguinte enumera as reações adversas identificadas através da experiência obtida em ensaios clínicos e da farmacovigilância pós-comercialização, por classe de sistemas de órgãos e frequência.

As reações adversas identificadas a partir da experiência pós-comercialização são mencionadas em itálico. O grupo de frequência é definido utilizando a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a

<1/1000), Muito raros (< 1/10 000) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raros $\geq 1/1.000, < 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações						<i>Infeção vaginal</i>
Doenças do sangue e do sistema linfático						<i>Agranulocitose Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Eosinofilia</i>
Doenças do sistema imunitário						<i>Reações anafilactóides reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)</i>
Doenças do sistema nervoso						<i>Disgeusia</i>
Doenças gastrointestinais		<i>Dor abdominal Diarreia Colite pseudomembranosa (ver secção 4.4)</i>	<i>Náuseas Vómitos</i>			<i>Úlcera esofágica Esofagite</i>
Afeções hepatobiliares		<i>Alteração nas análises da função hepática</i>				<i>Icterícia</i>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			<i>Erupção maculopapular Urticária</i>			<i>Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Steven-Johnson Exantema pustuloso generalizado agudo (EPGA) Eritema multiforme Dermatite exfoliativa Dermatite</i>

						<i>vesiculo-bolhosa</i> <i>Erupção cutânea</i> <i>tipo</i> <i>morbiliforme</i> <i>Prurido</i>
--	--	--	--	--	--	---

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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A hemodiálise e a diálise peritoneal não são eficazes na remoção da clindamicina sérica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos

Código ATC: J01FF01

Mecanismo de acção

A clindamicina ou 7-(S)-clorolincomicina é um antibiótico semi-sintético que pertence ao grupo da lincomicina, com maioritariamente uma atividade bacteriostática contra bactérias aeróbicas Gram-positivas e um largo número de bactérias anaeróbicas.

A clindamicina liga-se subunidade 50S do ribossoma da bactéria inibindo a fase precoce da síntese proteica bacteriana. O efeito é maioritariamente bacteriostático, mas elevadas concentrações podem ter um efeito bactericida contra microrganismos suscetíveis.

Mecanismo de resistência

Pode ocorrer resistência pela metilação do local de ligação do ribossoma, mutação cromossômica da proteína do ribossoma e numa série de estirpes estafilocócicas por inativação enzimática causada pela adeniltransferase mediada pelo plasmídeo.

Resistência cruzada resultante da metilação do ribossoma ocorre com macrólidos, streptograminas e lincomicina. Não existe resistência cruzada com a clindamicina quando a resistência contra os macrólidos resultam de mecanismos de efluxo.

Breakpoints

Os *breakpoints* da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo EUCAST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana) são:

- *Staphylococcus spp.* S ≤ 0,25 mg/L e R > 0,5* mg/L
- *Streptococcus spp.* S ≤ 0,5 mg/L e R > 0,5* mg/L
- Anaeróbios Gram negativos. S ≤ 4 mg/L e R > 4 mg/L

*Resistência à clindamicina induzida só pode ser detectada na presença de um antibiótico macrólido.

Espectro antibacteriano

A prevalência da resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, devendo existir informação local sobre esta, especialmente quando se tratam de infecções graves. Se necessário, deverá existir aconselhamento por parte de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies frequentemente suscetíveis
Bactérias aeróbias gram-positivas
<i>Staphylococcus aureus</i> (excepto as estirpes meticilina resistentes) <i>Streptococcus pneumoniae</i> , exclusivamente as estirpes suscetíveis à penicilina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Bactérias aeróbias gram positivas formadoras de esporos
<i>Bacillus spp.</i> (incluindo anthracis)
Bactérias anaeróbias <i>Bacteroides spp</i> (incluindo <i>B. fragilis</i>) <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Bactérias aeróbias gram-positivas <i>Estafilococcus coagulase</i> negativos (exceto as estirpes resistentes à meticilina)
Bactérias inerentemente resistentes
Bactérias aeróbias gram-positivas <i>Estafilococcus coagulase</i> negativos (estirpes resistentes à meticilina) <i>Enterococcus faecalis</i>

<p>Enterococcus faecium <i>Staphylococcus aureus</i> (estirpes resistentes à meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i>: moderadamente resistentes à penicilina e resistentes à penicilina</p>
<p>Bactérias aeróbias gram-negativas <i>Moraxella catarrhalis</i></p>
<p>Bactérias anaeróbias <i>Clostridium difficile</i> <i>Haemophilus influenzae</i></p>

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A clindamicina administrada oralmente é absorvida rápida e quase completamente (90%). O cloridrato de clindamicina é ativo tanto *in vivo* como *in vitro*.

Após administração oral de 150 mg em adultos, atingiu-se um pico de nível sérico de 2,5 µg/ml após 45 minutos. Após 3 h foram atingidos níveis séricos de 1,5 µg/ml e 0,7 µg/ml após 6 h. A absorção após administração oral não é influenciada quantitativamente pela ingestão de alimentos. No entanto, a ingestão de alimentos concomitantemente pode atrasar um pouco a absorção.

Distribuição

A ligação às proteínas foi entre 40 a 90%. A administração oral não provocou acumulação. A clindamicina penetra rapidamente na maioria dos fluidos corporais e tecidos. Aproximadamente 40% (20-75%) do nível sérico é alcançado no tecido ósseo, 50-100% no leite materno, 50% no fluido sinovial, 30-75% na expectoração, 50% no fluido peritoneal, 40% no sangue fetal, 30% no pus e 50-90% no líquido pleural. A clindamicina não penetra no fluido cérebroespinal, incluindo nos casos de meningite.

Biotransformação

A clindamicina tem um tempo de semivida aproximadamente de 1 1/2-3 1/2 h. O t_{1/2} é ligeiramente prolongado em doentes com insuficiência renal e hepática grave. A tabela posológica, no entanto, não necessita de ser adaptada em doentes com insuficiência renal ou hepática moderada a moderadamente grave. A clindamicina sofre um metabolismo significativo.

Eliminação

Cerca de 10-20% da forma microbiologicamente ativa é excretada na urina e cerca de 4% nas fezes. O restante é eliminado como metabolitos biologicamente inativos. A eliminação ocorre principalmente na bÍlis e nas fezes.

Idosos

Após a administração oral de cloridrato de clindamicina, o tempo de semivida de eliminação aumentou para aproximadamente 4 h (intervalo de 3,4 – 5,1 h) nos idosos comparativamente a 3,2 h (intervalo de 2,1-4,2 h) para os jovens adultos. No entanto a extensão de absorção não é diferente entre os grupos etários e não é necessário alteração da posologia para os idosos com funções hepática e renal (ajustada à idade) normais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de longa duração com a clindamicina em animais para avaliação do potencial carcinogénico.

Mutagenicidade

O teste do micronúcleo em ratos e teste de *Ames* foram ambos negativos.

Compromisso da fertilidade

Estudos de fertilidade em ratos tratados com doses até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 1,1 vezes superiores à dose de adulto recomendada com base em mg/m²) por via oral, não demonstraram qualquer efeito na fertilidade ou capacidade de acasalamento.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, com administração oral em ratos e administração subcutânea em ratos e coelhos, não se observou toxicidade sobre o desenvolvimento exceto em doses que provocaram toxicidade materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Estearato de magnésio
Amido de milho
Talco
Lactose
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dalacin C apresenta-se em blisters de cloreto de polivinilo/alumínio (PVC/alumínio).
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8293407 – 16 Cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alumínio.
N.º de registo: 4644589 – 30 Cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alumínio.
N.º de registo: 4644688 – 90 Cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alumínio.
N.º de registo: 8293431 – 100 Cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alumínio.

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

Data da primeira autorização: 24 Julho 1971
Data da última renovação: 19 Janeiro 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16/09/2015