

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dalacin C 150 mg capsule
Dalacin C 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dalacin C 150 mg capsule

Fiecare capsulă conține clindamicină 150 mg, sub formă de clorhidrat de clindamicină 177,515 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat până la 440 mg.

Dalacin C 300 mg capsule

Fiecare capsulă conține clindamicină 300 mg, sub formă de clorhidrat de clindamicină 355,03 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat până la 650 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dalacin C 150 mg capsule

Capsule gelatinoase tari, numărul 1, de culoare albă, inscripționate cu cerneală neagră cu „Clin 150” și „Pfizer”, conținând o pulbere albă.

Dalacin C 300 mg capsule

Capsule gelatinoase tari, numărul 0, de culoare albă, inscripționate cu cerneală neagră cu „Clin 300” și „Pfizer”, conținând o pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clindamicina s-a dovedit eficace în tratamentul următoarelor infecții cauzate de bacterii anaerobe sensibile, tulpini sensibile ale bacteriilor aerobe Gram pozitive precum streptococi, stafilococi și pneumococi, precum și tulpini sensibile de *Chlamydia trachomatis*:

- Infecții ale căilor respiratorii superioare, ce includ: amigdalită, faringită, sinuzită, otită medie și scarlatină.
- Infecții ale căilor respiratorii inferioare, ce includ: bronșită, pneumonie, empiem și abces pulmonar.
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, ce includ: acnee, furunculoză, celulită, impetigo, abcese și infecții ale plăgilor. În ceea ce privește infecțiile specifice ale pielii și țesuturilor moi, cum ar fi erizipelul și panarițiul, este evident răspunsul terapeutic foarte bun la tratamentul cu clindamicină.
- Infecții ale oaselor și articulațiilor, ce includ: osteomielită și artrită septică.
- Infecții ginecologice, ce includ: endometrită, celulită, infecții ale fundului de sac vaginal și abcese tubo-ovariene, salpingită și boală inflamatorie pelvină, administrat în asociere cu un antibiotic adecvat

ce include în spectrul său de activitate speciile aerobe Gram negative. În cazul cervicitei cauzate de *Chlamydia trachomatis*, administrarea clindamicinei în monoterapie s-a dovedit eficace în ceea ce privește eradicarea microorganismului.

- Infecții intra-abdominale, ce includ: peritonită și abcese abdominale, administrată în asociere cu un antibiotic adecvat ce include în spectrul său de activitate speciile aerobe Gram negative.
- Septicemie și endocardită: eficacitatea clindamicinei în tratamentul cazurilor selecționate de endocardită a fost documentată atunci când clindamicina s-a dovedit a avea efect bactericid asupra microorganismului ce a cauzat infecția în urma testării *in vitro* a concentrațiilor plasmatice ce sunt obținute în mod adecvat.
- Infecții dentare, precum abcesele periodontale și periodontita.
- Encefalita cauzată de *Toxoplasma* la pacienții cu SIDA; la pacienții ce nu au tolerat tratamentul convențional, clindamicina s-a dovedit eficace, administrată în asociere cu pirimetamina.
- Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* (clasificat anterior ca *Pneumocystis carinii*) la pacienții cu SIDA; la pacienții care nu au tolerat sau care nu răspund în mod adecvat la tratamentul convențional, clindamicina poate fi utilizată în asociere cu primachina.
- Malarie, inclusiv în infecțiile cauzate de tulpinile multirezistente de *Plasmodium falciparum*, administrată în asociere cu chinină sau clorochină.
- Profilaxia endocarditei la pacienții cu hipersensibilitate/alergie la peniciline.
- Profilaxia infecțiilor în cadrul intervențiilor chirurgicale la nivelul capului și gâtului.

Sensibilitatea *in vitro* la clindamicină a fost demonstrată pentru următoarele microorganisme: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisii* și *Mycoplasma hominis*.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrarea la adulți

În infecțiile moderate doza zilnică recomandată este de 600-1800 mg, administrate fracționat în 2, 3 sau 4 doze egale.

În infecțiile severe doza zilnică recomandată este de 1200-1800 mg, administrate fracționat în 2, 3 sau 4 doze egale.

Pentru a evita posibilitatea de producere a iritației esofagiene, capsulele ce conțin clorhidrat de clindamicină trebuie administrate cu un pahar cu apă.

Administrarea la copii (vârsta mai mare de 6 ani)

Pentru copiii care pot înghiți capsule:

Pentru a evita posibilitatea de producere a iritației esofagiene, capsulele ce conțin clorhidrat de clindamicină trebuie administrate cu un pahar cu apă.

Doza zilnică recomandată este de 12-24 mg/kg administrate fracționat în 3 sau 4 doze egale.

Capsulele cu clorhidrat de clindamicină trebuie administrate numai copiilor care le pot înghiți întregi. Utilizarea capsulelor poate să nu fie adecvată pentru administrare la copii, deoarece capsulele nu furnizează doze exacte în mg/kg.

Administrarea la vârstnici

Studiile de farmacocinetică a clindamicinei nu au arătat diferențe cu importanță clinică între pacienții tineri și cei vârstnici cu funcție hepatică normală și cu funcție renală normală (în conformitate cu vârsta) după administrare orală sau intravenoasă. De aceea, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la vârstnicii cu funcție hepatică normală și cu funcție renală normală (în conformitate cu vârsta) (a se vedea secțiunea 5.2).

Administrarea la pacienții cu afectare renală

Nu sunt necesare modificări ale dozelor de clindamicină la pacienții cu insuficiență renală.

Administrarea la pacienții cu afectare hepatică

Nu sunt necesare modificări ale dozelor de clindamicină la pacienții cu insuficiență hepatică.

Administrarea în afecțiuni specifice

Tratamentul infecțiilor cu streptococi beta-hemolitici

Doza recomandată este de 300 mg clindamicină (sub formă de clorhidrat) de două ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 10 zile.

Tratamentul cervicitei cauzate de *Chlamydia trachomatis*

Doza zilnică recomandată este de 450-600 mg clindamicină (sub formă de clorhidrat de clindamicină) de 4 ori pe zi, timp de 10-14 zile.

Tratamentul encefalitei cauzate de *Toxoplasma* la pacienții cu SIDA

Doza recomandată este de 600-1200 mg clindamicină (sub formă de clorhidrat de clindamicină) administrate i.v. sau clorhidrat de clindamicină administrate oral la intervale de 6 ore, timp de două săptămâni, apoi 300-600 mg administrate oral la intervale de 6 ore. Durata totală recomandată a tratamentului este de 8-10 săptămâni. Doza de pirimetamină este de 25-75 mg oral în fiecare zi, timp de 8-10 săptămâni. În cazul administrării unor doze mari de pirimetamină trebuie administrat zilnic și acid folic 10-20 mg/zi.

Tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* la pacienții cu SIDA

Doza recomandată este de 600-900 mg fosfat de clindamicină administrate intravenos la intervale de 6 ore sau 900 mg administrate intravenos la intervale de 8 ore sau 300-450 mg clindamicină (sub formă de clorhidrat de clindamicină) administrate oral la intervale de 6 ore, timp de 21 zile. În același interval de timp (21 zile) doza zilnică unică de primachină administrată oral este de 15-30 mg.

Tratamentul amigdalitei/faringitei acute streptococice

Doza recomandată de 300 mg clindamicină (sub formă de clorhidrat de clindamicină), administrate oral, de 2 ori pe zi, timp de 10 zile.

Tratamentul malariei

Doza recomandată de clorhidrat de clindamicină la adulți este de 10-20 mg clindamicină/kg și zi, iar la copii 10 mg clindamicină/kg și zi, administrate fracționat în doze egale la intervale de 12 ore, timp de 7 zile, în monoterapie sau în asociere cu chinină (12 mg/kg la intervale de 12 ore), sau clorochină (15-25 mg la intervale de 24 ore), timp de 3-7 zile.

Profilaxia endocarditei la pacienții cu hipersensibilitate la peniciline

La adulți, doza recomandată de clindamicină (sub formă de clorhidrat de clindamicină) este de 600 mg, iar la copii de 20 mg/kg, cu 1 oră înainte intervenției chirurgicale. În cazul în care este necesară administrarea parenterală, se administrează i.v. 600 mg fosfat de clindamicină, cu 1 oră înainte intervenției chirurgicale.

4.3 Contraindicații

Utilizarea clindamicinei este contraindicată la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la clindamicină sau lincomicină, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții severe de hipersensibilitate, inclusiv reacții severe la nivelul pielii, cum ar fi reacția la medicament cu eozinofilia și simptome sistemice (DRESS), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică

(NET) și pustuloza exantematică acută generalizată (PEAG), au fost raportate la pacienții care au primit tratament cu clindamicină. În cazul apariției hipersensibilității sau a unei reacții severe la nivelul pielii, tratamentul cu clindamicină trebuie întrerupt și trebuie luate imediat măsuri terapeutice corespunzătoare (vezi punctul 4.3 Contraindicații și punctul 4.8 Reacții adverse).

Tratamentul cu antibiotice modifică flora normală a colonului determinând suprapopularea acestuia cu *Clostridium difficile*. Aceasta a fost raportată în cazul utilizării a aproape tuturor antibioticelor, inclusiv clindamicina.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată în cazul utilizării a aproape tuturor antibioticelor, inclusiv clindamicina, iar gravitatea este variabilă, de la o formă ușoară de diaree până la colită fatală. Este important să fie avut în vedere diagnosticul de DACD la pacienții care prezintă diaree în urma administrării de antibiotice. Aceasta poate evolua către colită, inclusiv colită pseudomembranoasă (pct. 4.8), cu gravitate variabilă, de la forme ușoare până la forme fatale. Tratamentul cu antibiotice modifică flora normală a colonului determinând suprapopularea acestuia cu *C. difficile*. În cazul când este suspectat sau confirmat diagnosticul diareei asociate cu administrarea de antibiotice sau al colitei asociate cu administrarea de antibiotice, tratamentul cu antibiotice -inclusiv clindamicină- trebuie întrerupt imediat și trebuie luate imediat măsuri terapeutice. În această situație, este contraindicată administrarea de medicamente care inhibă peristaltismul.

C. difficile produce toxine A și B care contribuie la apariția DACD și reprezintă cauza principală a „colitei asociate cu administrarea de antibiotice”. Tulpinile de *C. difficile* hipertoxino-secretoare duc la creșterea morbidității și mortalității, din moment ce aceste infecții pot fi rezistente la tratamentul cu antibiotice și pot impune efectuarea colectomiei. DACD trebuie avută în vedere pentru toți pacienții care se prezintă cu diaree în urma utilizării de antibiotice. Este necesară examinarea atentă a antecedentelor medicale deoarece există raportări conform cărora DACD s-a manifestat la peste două luni după administrarea antibioticelor.

Deoarece clindamicina nu difuzează în mod adecvat în lichidul cefalo-rahidian, medicamentul nu trebuie utilizat în tratamentul meningitei.

Dacă tratamentul este efectuat o perioadă îndelungată, trebuie monitorizate funcțiile hepatice și renale.

Se recomandă prudență la pacienții cu istoric de astm sau diverse tipuri de alergii.

În cazul tratamentului de lungă durată se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a dovedit că clindamicina posedă proprietăți de blocant neuromuscular ce pot potența acțiunea altor agenți blocați neuromusculari. De aceea, clindamicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc astfel de medicamente.

Clindamicina este metabolizată în principal de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP3A5, în metabolitul major sulfoxid de clindamicină și metabolitul minor N-desmetil-clindamicină. Drept urmare, inhibitorii de CYP3A4 și CYP3A5 pot reduce clearance-ul clindamicinei, iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul clindamicinei. În prezența inductorilor puternici de CYP3A4 precum rifampicina, monitorizați situația în vederea depistării pierderii eficacității.

Studiile *in vitro* indică faptul că clindamicina nu inhibă CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 sau CYP2D6 și inhibă moderat CYP3A4. Drept urmare, sunt puțin probabile interacțiunile cu importanță clinică între clindamicină și medicamentele metabolizate de aceste enzime CYP administrate concomitent.

Medicamentele ce conțin hidroxid de aluminiu pot produce scăderea absorbției clindamicinei, de aceea nu se recomandă administrarea concomitentă.

Asocierea cu ciclosporina nu este indicată deoarece clindamicina poate induce scăderea concentrației active de ciclosporină.

La pacienții tratați cu clindamicină în asociere cu antagoniști ai vitaminei K (de ex., warfarină, acenocumarol și fluindionă) au fost raportate creșteri ale valorilor testelor de coagulare (PT/INR) și/sau hemoragii. De aceea, testele de coagulare trebuie monitorizate frecvent la pacienții aflați în tratament cu antagoniști ai vitaminei K.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

La om, clindamicina traversează bariera hemato-placentară. După administrarea repetată a medicamentului, concentrațiile atinse în lichidul amniotic au fost de aproximativ 30% față de cele atinse în sângele mamei.

Clindamicina trebuie utilizată în perioada de sarcină doar dacă acest lucru este neapărat necesar, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial la făt.

Alăptare

În cazul când s-a administrat clindamicină pe cale orală, s-a raportat prezența acesteia în laptele matern în concentrații ce variază între 0,5 și 3,8 mcg/ml.

Clindamicina are potențialul de a genera efecte adverse asupra florei gastro-intestinale a sugarului, cum sunt diareea, sânge în scaun sau erupții cutanate. Dacă o femeie care alăptează necesită administrarea orală sau intravenoasă de clindamicină, acest lucru nu reprezintă un motiv pentru întreruperea alăptării, însă ar putea fi preferat un medicament alternativ. Trebuie avute în vedere beneficiile alăptării pentru dezvoltare și sănătate, precum și necesitatea clinică de administrare a tratamentului cu clindamicină mamei și orice efecte adverse potențiale asupra sugarului ale clindamicinei sau rezultate de pe urma afecțiunii preexistente a mamei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clindamicina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos au fost observate în cursul studiilor clinice și al monitorizării după punerea pe piață și sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Gruparea reacțiilor în funcție de frecvență a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de importanța clinică.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Colită pseudomembranoasă*#				Colită cu Clostridium difficile* Infecții vaginale*
Tulburări hematologice și limfatice						Agranulocitoză* Neutropenie*

						Trombocitopenie* Leucopenie* Eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar						Șoc anafilactic* Reacții anafilactoide* Reacții anfilactice* Hipersensibilitate*
Tulburări ale sistemului nervos						Disgeuzie
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Dureri abdominale	Vărsături Greață,			Ulcer esofagian*‡ Esofagită*‡
Tulburări hepatobiliare		Valori anormale ale enzimelor hepatice				Icter*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate maculo-papulare, urticarie			Necroliză epidermică toxică (NET)* Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)* Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)* Pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG)* Edem angioneurotic* Dermatită exfoliativă* Dermatită buloasă* Eritem multiform* Prurit Erupții cutanate morbiliforme
Investigații	Test de evaluare a funcției					

	hepatice anormal					
--	---------------------	--	--	--	--	--

* reacție adversă identificată după punerea pe piață

‡ reacții adverse raportate numai la administrarea pe cale orală

vezi punctul 4.4

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj sunt recomandate tratamente de susținere a funcțiilor vitale.

Nu există antidot specific.

Hemodializa și dializa peritoneală nu sunt eficiente în ceea ce privește eliminarea clindamicinei din plasmă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, macrolide și streptogramine, lincosamide, codul ATC: J01F F01.

Mecanism de acțiune

Clindamicina este un antibiotic semisintetic produs prin 7-(s)-clorosubstituția grupului 7-(R)-hidroxil a compusului de origine, lincomicina.

Clindamicina este un antibiotic lincosamid care inhibă sinteza proteinelor bacteriene. Se leagă de subunitatea 50S a ribozomilor și afectează atât complexul ribozomal, cât și procesul de translație.¹⁶⁵ Deși fosfatul de clindamicină este inactiv *in vitro*, hidroliza rapidă *in vivo* transformă acest compus în clindamicina activă antibacterian. În dozele uzuale, clindamicina prezintă activitate bacteriostatică *in vitro*.

Efecte farmacodinamice

Eficacitatea este legată de perioada în care concentrația agentului este peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a agentului patogen (%T/CMI).

Rezistență

Rezistența la clindamicină se datorează cel mai frecvent mutațiilor ARNr la locul de legare al antibioticului sau metilării nucleotidelor specifice din ARN 23S a subunității ribozomale 50S. Aceste modificări pot determina rezistență încrucișată *in vitro* la macrolidele și streptograminele B (fenotipul MLS_B). Rezistența se datorează ocazional modificărilor proteinelor ribozomale. Rezistența la clindamicină poate fi indusă de către macrolidele din tulpinile bacteriene izolate rezistente la macrolide. Rezistența indusă poate fi demonstrată cu un test al discului (testul zonei D) sau în bulion. Mecanismele de rezistență întâlnite mai puțin frecvent implică modificarea antibioticului și efluxul activ. Există rezistență încrucișată completă între clindamicină și lincomicina. La fel ca în cazul multor antibiotice, incidența rezistenței variază în funcție de speciile bacteriene și de zona geografică. Incidența rezistenței la clindamicină este mai mare la tulpinile izolate de stafilococi meticilino-rezistenți și la cele de pneumococi penicilino-rezistenți decât la microorganismele susceptibile la acești agenți.

Activitate antimicrobiană

S-a demonstrat activitatea *in vitro* a clindamicinei asupra majorității tulpinilor izolate conținând următoarele microorganisme:

Bacterii aerobe

Bacterii Gram pozitive

- *Staphylococcus aureus* (tulpini izolate sensibile la meticilină)
- Stafilococi coagulazo-negativi (tulpini izolate sensibile la meticilină)
- *Streptococcus pneumoniae* (tulpini izolate sensibile la penicilină)
- Streptococi beta-hemolitici de grup A, B, C și G
- Streptococi din grupul viridans
- *Corynebacterium* spp.

Bacterii Gram negative

- *Chlamydia trachomatis*

Bacterii anaerobe

Bacterii Gram pozitive

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (exceptând *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium)* spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Bacterii Gram negative

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Fungi

- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoare

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Valori critice

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru specii selectate și sunt de dorit informații locale despre rezistență, în special când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie

căutată consultanță de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței este la un asemenea nivel încât utilitatea agentului, cel puțin în unele tipuri de infecții, este discutabilă. Se recomandă diagnosticul microbiologic cu verificarea agentului patogen și a susceptibilității sale la clindamicină, în special în infecțiile severe sau în caz de eșec terapeutic.¹⁸⁰

Rezistența este de obicei definită prin criteriile de interpretare a susceptibilității (valori critice) stabilite de către Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru antibioticele administrate sistemic.

Valorile critice ale Comitetului European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt prezentate mai jos.

Tabel 1. Criteriile de interpretare EUCAST pentru susceptibilitatea la clindamicină

Microorganism	Valori critice ale CMI (mg/l)		Valori critice ale diametrului zonei (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> De grup A, B, C și G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Viridans group streptococci</i>	0,5	0,5	19	19
Anaerobi Gram pozitivi	4	4	NA	NA
Anaerobi Gram negativi	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aConținutul discului 2 μg de clindamicină
NA=nu se aplică; S=susceptibil; R=rezistent

Intervalele de valori ale EUCAST de QC pentru CMI și determinările zonei discului sunt în tabelul de mai jos.

Tabel 2. Intervale de valori acceptabile EUCAST pentru controlul calității (QC) la clindamicină, pentru a fi utilizate la validarea rezultatelor testelor de susceptibilitate

Tulpina QC	Intervalul de valori pentru concentrația minimă inhibitorie (μg/ml)	Intervalul de valori pentru difuziunea discului (diametrului zonei în mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06–0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03–0,125	22-28

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studierea concentrațiilor plasmatică după administrarea orală a unei doze de 150 mg clindamicină la 24 voluntari adulți sănătoși, a demonstrat absorbția rapidă a acesteia.

O valoare a concentrației plasmatică medii de 2,5 mcg/ml a fost atinsă în 45 minute; concentrația plasmatică medie de 1,51 mcg/ml a fost atinsă în 3 ore, iar cea de 0,7 mcg/ml în 6 ore.

Absorbția unei doze administrată oral este aproximativ completă (90%), iar administrarea sa în timpul mesei nu modifică în mod semnificativ concentrațiile plasmatică atinse; concentrațiile plasmatică au valori uniforme și predictibile de la un individ la altul sau de la o doză la alta.

Studierea concentrațiile plasmatică după administrarea repetată a dozelor de clorhidrat de clindamicină timp de până la 14 zile nu a evidențiat acumularea sau modificarea metabolizării medicamentului. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a clindamicinei este ușor crescut la pacienții cu reducere accentuată a funcției renale.

Hemodializa și dializa peritoneală nu sunt eficiente în ceea ce privește eliminarea medicamentului din plasmă. Concentrațiile plasmatică ale clindamicinei au crescut în mod linear odată cu creșterea dozelor administrate. Concentrațiile plasmatică depășesc CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru toate microorganismele sensibile timp de cel puțin 6 ore după administrarea orală a dozelor recomandate în mod obișnuit.

Clindamicina este distribuită în majoritatea fluidelor și țesuturilor corpului (inclusiv oase). Studiile *in vitro* efectuate asupra ficatului uman și microzomilor intestinali au indicat că clindamicina este oxidată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră din partea CYP3A5, formând astfel sulfoxid de clindamicină și un metabolit minor, N-desmetil-clindamicină. Valoarea medie a timpului de înjumătățire biologică a clindamicinei este de 2,4 h.

Aproximativ 10% din forma microbiologic activă este excretată în urină, iar 3,6% în fecale. Restul este excretat sub formă de metaboliți inactivi.

Doze zilnice de până la 2 g clindamicină administrate timp de 14 zile au fost bine tolerate de către voluntarii sănătoși; reacțiile adverse gastrointestinale apărând mai des în cazul administrării dozelor mai mari.

Nu sunt atinse concentrații semnificative de clindamicină în lichidul cefalorahidian, chiar dacă meningele este inflammat.

Studiile de farmacocinetică realizate la vârstnici (61-79 ani) și la adulții tineri au indicat că vârsta nu afectează parametrii farmacocinetici ai clindamicinei (clearance, timp de înjumătățire, volum aparent de distribuție și aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) după administrarea i.v. a fosfatului de clindamicină. După administrarea orală a clorhidratului de clindamicină, timpul de înjumătățire prin eliminare este crescut la aproximativ 4 ore (interval de valori: 3,4-5,1 ore) la vârstnici, față de 3,2 ore (interval de valori: 2,1-4,2 ore) la adulții tineri. Totuși, proporția absorbției nu este diferită între cele două grupuri de vârstă și nu sunt necesare modificări ale dozei administrate la vârstnici cu funcție hepatică normală și cu funcție renală normală (în conformitate cu vârsta).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză:

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogenic.

Mutageneză:

Testele de genotoxicitate efectuate au inclus testul micronucleilor efectuat la șobolan și testul Ames de reversie efectuat la specii de salmonele. Ambele teste au fost negative.

Afectarea fertilității:

Studiile de fertilitate efectuate la șobolanii cărora li s-au administrat oral doze de până la 300 mg/kg și zi (de aproximativ 1,1 ori față de cea mai mare doză recomandată la om exprimată în mg/m²) nu au evidențiat efecte asupra fertilității sau capacității de reproducere.

În studiile referitoare la dezvoltarea embrionului și fătului efectuate la șobolani după administrarea orală și la șobolani și iepuri după administrarea subcutanată, nu au fost evidențiate efecte toxice asupra dezvoltării, cu excepția dozelor care produc toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dalacin C 150 mg capsule

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Dalacin C 300 mg capsule

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dalacin C 150 mg capsule

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 8 capsule.

Dalacin C 300 mg capsule

Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 8 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dalacin C 150 mg capsule: 10141/2017/01

Dalacin C 300 mg capsule: 10142/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.