

Nº Ref.:MT1059489/18

GZR/NVS/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17341/19

Santiago, 7 de agosto de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Eduardo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1059489, de fecha de 11 de septiembre de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DALACIN C CÁPSULAS 300 mg (CLINDAMICINA CLORHIDRATO), Registro Sanitario Nº F-17429/19;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 11 de septiembre de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-17429/19 del producto farmacéutico DALACIN C CÁPSULAS 300 mg (CLINDAMICINA CLORHIDRATO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018091190949387, emitido por Tesorería General de la República con fecha 11 de septiembre de 2018; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **DALACIN C CÁPSULAS 300 mg (CLINDAMICINA CLORHIDRATO)**, registro sanitario Nº F-17429/19, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C® Cápsulas 300 mg

(Clindamicina Clorhidrato)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DALACIN C® cápsulas 300 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Clindamicina clorhidrato.

La clindamicina es un antibiótico semisintético producido mediante una sustitución 7(S)-cloro del grupo 7(R)-hidroxilo del compuesto madre lincomicina.

Clindamicina clorhidrato es la sal de clorhidrato hidratada de clindamicina. Cada cápsula contiene clindamicina clorhidrato equivalente a 300 mg de clindamicina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

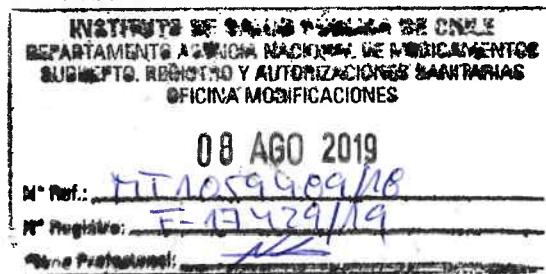
4. PARTICULARES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de infecciones crónicas, sinusitis, otitis media, faringoamigdalitis que requieren un tratamiento precoz y efectivo y de otras infecciones sensibles a la clindamicina. También está indicada en el tratamiento de infecciones serias causadas por cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos. Su uso debiera reservarse para pacientes alérgicos a la penicilina u otros pacientes para los que, a juicio del médico, una penicilina resulta inadecuada.

La clindamicina ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias anaerobias susceptibles; cepas susceptibles de bacterias aerobias gram positivas tales como estreptococos, estafilococos y neumococos; y cepas susceptibles de *Chlamydia trachomatis*.

USOS

- Infecciones del tracto respiratorio superior ^{1,2,4-9}, incluyendo tonsilitis, sinusitis, otitis media y escarlatina.
- Infecciones respiratorias bajas ^{1,2,4,5,10-15} incluyendo bronquitis, neumonía, empiema y abscesos pulmonares.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, ^{1,2,4,5,13-17} incluyendo acné, furúnculos, celulitis, impétigo, abscesos y heridas infectadas. Para infecciones específicas de la piel y el tejido blando tales como erisipelas y paroniquias (panaritium), parecería lógico que estas condiciones respondieran muy bien a la terapia con clindamicina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

- d) Infecciones de huesos y articulaciones ^{1,4,18,19} incluyendo osteomielitis y artritis séptica.
- e) Infecciones ginecológicas ^{11,20-26,72-85} incluyendo endometritis, celulitis, infección de la cúpula vaginal y absceso tubo ovárico, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica cuando se da en conjunto con un antibiótico apropiado de espectro aeróbico gram negativo. En casos de cervicitis debido a *Chlamydia trachomatis*, la terapia simple con clindamicina ha mostrado ser efectiva en la erradicación del organismo.
- f) Infecciones intraabdominales ^{2,4,27-28} incluyendo peritonitis y absceso abdominal cuando se administra en conjunto con antibióticos de apropiado espectro aeróbico gram negativo.
- g) Septicemia ^{30,31} y endocarditis ^{2,3,32-35} : la efectividad de la clindamicina en el tratamiento de casos seleccionados de endocarditis ha sido documentada cuando la clindamicina está determinada para ser bactericida el organismo infeccioso mediante pruebas in vitro alcanzando concentraciones séricas apropiadas
- h) Infecciones dentales ³⁶⁻³⁸, tales como absceso periodontal y periodontitis.
- i) Encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA. En pacientes intolerantes a tratamientos convencionales, clindamicina en combinación con pirimetamina ha demostrado ser eficaz ⁸⁶⁻⁹⁰
- j) Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (previamente clasificada como *Pneumocystis carinii*) en pacientes con SIDA. En pacientes que son intolerantes a, o que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, clindamicina puede ser usada combinación con la primaquina ⁹¹⁻⁹⁶.
- k) Malaria, incluyendo *Plasmodium falciparum* multirresistente, sola o en combinación con quinina ¹¹²⁻¹¹⁵ o cloroquina ^{114,116,117}.
- l) Profilaxis de endocarditis en pacientes sensibles/alérgicos a la(s) penicilina(s) ¹¹⁸⁻¹²⁰.

La susceptibilidad a la clindamicina ha sido mostrada ~~in vitro~~ in vitro para los siguientes organismos: *B. melaninogenicus*, ~~B.~~ *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *G. vaginalis*, *M. mulieris*, ~~Mycoplasma~~ Mycoplasma *hominis*.

4.2 Posología y método de administración

Dosis en adultos: 600-1800 mg/día dividido en 2,3 o 4 dosis iguales.

Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina clorhidrato deben tomarse con un vaso lleno de agua.

Dosis en pacientes pediátricos: (Para los niños que son capaces de tragar las cápsulas)

Mayores de un mes de edad, 8 a 20mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis iguales.

Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina clorhidrato deben tomarse con un vaso lleno de agua.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Las cápsulas de clindamicina no son adecuadas para niños que no puedan tragarlas enteras. Las cápsulas no proporcionan dosis exactas de mg/kg por lo que puede ser necesario usar la solución oral de palmitato de clindamicina en algunos casos¹⁶³.

Dosis en ancianos: estudios farmacocinéticos con clindamicina, han demostrado que no hay diferencias clínicas importantes entre pacientes jóvenes y ancianos con función hepática normal y función renal (ajustada por edad) normal luego de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, no son necesarios ajustes en la dosificación de ancianos con función hepática y renal normal (ajustada por edad). (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Dosificación en insuficiencia renal

La modificación de la dosis de clindamicina no es necesaria en pacientes con insuficiencia renal [61,62].

Dosificación en insuficiencia hepática

La modificación de la dosis de clindamicina no es necesaria en pacientes con insuficiencia hepática^{59,63}.

Dosificación en indicaciones específicas**(a) Tratamiento de infecciones por estreptococos beta-hemolíticos estreptocócicos**

Ver las recomendaciones de dosificación 1.2.3 mencionadas. El tratamiento debe ser continuado por lo menos 10 días.

(b) Tratamiento de cervicitis por *Chlamydia trachomatis*

Clorhidrato de clindamicina cápsulas orales de 450-600 mg 4 veces al día por 10-14 días¹²².

(c) Tratamiento de la encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA

Clindamicina fosfato IV o clorhidrato de clindamicina oral 600-1200 mg cada 6 horas por 2 semanas seguida de 300-600 mg oral cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis oral de pirimetamina es de 25 a 75 mg por vía oral cada día por 8 a 10 semanas. Deben administrarse 10 a 20 mg/día de ácido fólico con dosis más altas de pirimetamina.

(d) Tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA

Clindamicina fosfato IV 600 a 900 mg cada 6 horas o 900 mg IV cada 8 horas o clorhidrato de clindamicina oral 300 a 450 mg cada 6 horas durante 21 días, y primaquina 15 a 30 mg dosis oral una vez al día por 21 días.

(e) Tratamiento de la tonsilitis/faringitis estreptocócica aguda^{97, 98}

Clorhidrato de clindamicina cápsulas de 300 mg dos veces al día por 10 días

(f) Tratamiento de malaria

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Clorhidrato de clindamicina cápsulas

Adultos: 10 a 20 mg/kg/día y niños 10 mg/kg/día administrados en dosis iguales cada 12 horas durante 7 días, solo o en combinación con quinina (12 mg /kg cada 12 horas) o cloroquina (15 a 25 mg cada 24 horas) por 3-5 días.

(g) Profilaxis de la endocarditis en pacientes sensibles a la penicilina

Clorhidrato de clindamicina cápsulas.

Adultos: 600 mg 1 hora antes del procedimiento. Niños: 20 mg/kg 1 hora antes del procedimiento.

4.3 Contraindicaciones

La clindamicina está contraindicada en pacientes que han sido previamente sensibles a clindamicina o a lincomicina, o a cualquiera de los componentes de la formulación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo reacciones cutáneas graves, como la reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.8 Reacciones adversas).¹⁶⁰

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que presentan diarrea ~~subsiguiente~~ **posterior** a la administración de agentes antibacterianos.^{72-75,157}

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de la "colitis asociada a antibióticos". Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la sola discontinuación del medicamento. En casos moderados a severos, debe darse consideración al manejo con fluidos y electrolitos, la suplementación proteica, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.³⁹⁻⁵³

Se han reportado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo clindamicina, estos pueden variar en severidad desde una diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon lo que conlleva a un sobrecrecimiento de *C. difficile*.¹²⁸⁻¹⁴¹

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Cepas que producen la hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor mortalidad y morbilidad, ya que estas infecciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos.

Es necesario un cuidadoso historial médico, ya que se han reportado casos de CDAD incluso hasta 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.¹³¹⁻¹⁴⁴

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, ~~el~~ este medicamento no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.⁵⁴

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática y renal.⁵⁸

El uso de clindamicina fosfato puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, particularmente levaduras.⁶⁰

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La clindamicina ha mostrado tener propiedades bloqueadoras neuromusculares que puede potenciar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares.^{64, 65, 157, 158} Por lo tanto, esta debe ser utilizada con precaución en los pacientes que reciben dichos agentes.

La clindamicina es metabolizada predominantemente por la CYP3A4, y en menor medida por la CYP3A5, al metabolito principal clindamicina sulfóxido y al metabolito menor N-desmetilclindamicina. Por lo tanto, los inhibidores de la CYP3A4 y CYP3A5 pueden reducir la depuración de clindamicina, mientras que los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar su depuración. Se debe monitorizar la pérdida de efectividad en presencia de inductores fuertes de la CYP3A4 como la rifampicina¹⁶⁴.

Los estudios *in vitro* indican que la clindamicina no inhibe la CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP2D6 y sólo inhibe moderadamente a la CYP3A4. Por lo tanto, son poco probables las interacciones clínicamente importantes entre la clindamicina y los fármacos co-administrados metabolizados por estas enzimas CYP¹⁶⁴.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en el embarazo

Estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño en el feto debido a clindamicina oral y subcutánea¹⁴⁹, excepto a dosis que causaron toxicidad materna. Los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana.

La clindamicina cruza la placenta en los humanos. Luego de la administración de múltiples dosis, las concentraciones en líquido amniótico fueron aproximadamente de 30% de las concentraciones sanguíneas maternas.¹²¹

En los estudios clínicos con mujeres embarazadas, la administración sistémica de clindamicina durante el segundo y tercer trimestre^{147, 148, 149}, no ha sido asociada con una mayor frecuencia de anomalías congénitas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas durante el primer trimestre.¹⁵⁵

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

La clindamicina debe ser utilizada en el embarazo solamente si es claramente necesaria.

Uso en lactancia

Se ha reportado que la clindamicina aparece en la leche humana en rangos de ≤ 0.75 a $3.8 \mu\text{g/mL}$.
~~56, 57, 1576, 181. Debido al potencial de efectos adversos graves en lactantes, no debe administrarse clindamicina a madres lactantes.¹⁵⁵~~

La clindamicina tiene el potencial de causar efectos adversos en la flora gastrointestinal del lactante como diarrea o sangre en las heces, o erupción cutánea. Si la clindamicina oral o intravenosa es requerida por la madre lactante, no es razón para interrumpir la lactancia, pero puede ser preferible un medicamento alternativo. Los beneficios de la lactancia materna en la salud y en el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir clindamicina y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de la clindamicina o de la afección materna subyacente.¹⁸¹

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la clindamicina sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas

Todas las reacciones adversas enlistadas en este folleto se presentan según la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA SOC. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad médica decreciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.¹⁶¹

Clasificación de Órganos y Sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa ^{*51}	0- 10%
	colitis por <i>Clostridium difficile</i> ^{*59}	No se conoce
	infección vaginal [*]	No se conoce
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia	1,1 %
	agranulocitosis [*]	No se conoce
	neutropenia [*]	No se conoce
	trombocitopenia [*]	No se conoce
	leucopenia [*]	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario	shock anafiláctico ^{*60}	No se conoce
	reacciones anafilatoides [*]	No se conoce
	reacción anafiláctica ^{*60}	No se conoce
	hipersensibilidad ^{*60}	No se conoce
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia	0,3%
Trastornos cardíacos	paro cardio-respiratorio [§]	0,2%
Trastornos vasculares	tromboflebitis [†]	2,0%
	hipotensión [§]	0,2%
Trastornos gastrointestinales	diarrea	1,7%
	dolor abdominal	0,8%
	vómitos	0,8%
	nauseas	0,5%
	ulcera esofágica [*]	No se conoce
	esofagitis [*]	No se conoce
Trastornos hepatobiliares	ictericia [*]	No se conoce
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	1,2%

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Clasificación de Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
	urticaria eritema multiforme prurito necrólisis epidérmica tóxica(NET) [†] síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [‡] reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS) ^{§4} pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) [*] angioedema ^{†60} dermatitis exfoliativa [*] dermatitis bullosa erupción morbiliforme [*]	0,1% 0,06% 0,06% No se conoce No se conoce No se conoce No se conoce No se conoce No se conoce No se conoce
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	dolor [†] absceso [†] irritación en el lugar de la inyección [*]	0,5% 0, 5% No se conoce
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal	5,5%
<p>[*] RAM identificada post-comercialización [†] Estas RAM aplican solo a formulaciones inyectables [‡] Estas RAM aplican solo a formulaciones orales [§] Se han informado en raras ocasiones después de la administración intravenosa demasiado rápida (ver la sección 4.2 Posología y método de administración).</p>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

4.9 Sobredosis

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas para remover la clindamicina del suero.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

La clindamicina es un antibiótico derivado de la lincosamida que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. Se une a la subunidad ribosomal 50S y afecta el ensamblaje de ribosomas y el proceso de traducción.¹⁶⁵ Aunque el fosfato de clindamicina es inactivo *in vitro*, la hidrólisis rápida *in vivo* convierte este compuesto a clindamicina antibacterialmente activa.¹⁶⁶ En las dosis habituales, clindamicina exhibe una actividad bacteriostática *in vitro*.^{167,180}

Efectos farmacodinámicos

La eficacia está relacionada con el periodo de tiempo durante el cual el nivel del agente se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno (% T/CIM).^{168,180}

Resistencia

La resistencia a la clindamicina generalmente se debe a mutaciones en el sitio de unión para antibióticos del ARNr o la metilación de nucleótidos específicos del ARN 23S de la subunidad ribosomal 50S. Estas alteraciones pueden determinar la resistencia cruzada *in vitro* a los macrólidos y estreptograminas B (fenotipo MLSB). En ocasiones, la resistencia se debe a las alteraciones de proteínas ribosomales. La resistencia a la clindamicina se puede inducir mediante macrólidos en aislados bacterianos resistentes a los macrólidos.^{169,172} La resistencia inducible se puede demostrar mediante una prueba de disco (prueba de zona D) o en caldo de cultivo. Con menor frecuencia, se pueden observar mecanismos de resistencia que comprenden la modificación del antibiótico y el flujo activo. Existe una resistencia cruzada completa entre clindamicina y lincomicina. Al igual que con muchos antibióticos, la incidencia de resistencia varía con las especies bacterianas y el área geográfica. La incidencia de resistencia a la clindamicina es más elevada entre los aislados de estafilococos resistentes a la meticilina y los aislados neumocócicos resistentes a la penicilina que entre los organismos susceptibles a estos fármacos.^{170,171,180}

Actividad antimicrobiana

La clindamicina ha mostrado tener actividad *in vitro* contra los aislados de la mayoría de los siguientes organismos:

Bacterias aerobias**Bacterias gram-positivas**

- *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles a meticilina)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

- ~~Staphylococcus~~ **Estafilococos** coagulasa negativos (aislados susceptibles a meticilina)
- *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles a penicilina)
- Grupos de estreptococo hemolítico A, B, C, y G

Grupo del estreptococo viridans

- *Corynebacterium* spp.

Bacterias gram-negativas

- *Chlamydia trachomatis*

Bacterias anaerobias

Bacterias gram-positivas

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

Bacterias gram-negativas

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

Hongos

- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoarios

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Puntos de corte

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y se debe obtener información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones severas. Si fuera necesario, deberá buscarse una opinión experta cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del fármaco sea cuestionable, por lo menos en algunos tipos de infecciones. En el caso particular de las infecciones severas o donde la terapia no surtió efecto, se recomienda realizar diagnósticos microbiológicos con verificación del patógeno y la susceptibilidad a clindamicina.¹⁸⁰

En general, la resistencia se define por la susceptibilidad a los criterios de interpretación (puntos de corte) establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) o el Comité europeo del estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos (EUCAST) para los antibióticos administrados por vía sistémica.¹⁸⁰

ROTULADO GRÁFICO

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

A continuación se enumeran los puntos de corte del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) de los organismos relevantes.^{173-177,180}

Tabla 1. Criterios Interpretativos de Susceptibilidad de CLSI para Clindamicina						
Patógeno	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (mcg/mL)			Difusión por Disco (Diámetros de Zonas en mm) ^a		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0.5	1–2	≥4	≥21	15–20	≤14
<i>Streptococcus</i> spp.	≤0.25	0.5	≥1	≥19	16–18	≤15
Bacteria anaeróbica ^b	≤2	4	≥8	NA	NA	NA
NA=no aplicable; S=susceptible; I=intermedio; R=resistente.						
^a Contenido en el disco: 2 microgramos de clindamicina						
^b Los rangos de CIM para anaerobios se basan en la metodología de dilución de agar.						

El informe de “Susceptible” (S) indica que el patógeno podría quedar inhibido si el compuesto antimicrobiano en sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables. El informe de “Intermedio” (I) indica que el resultado se debe considerar equívoco y, si el microorganismo no es completamente susceptible de una alternativa, con medicamentos clínicamente posibles, se debe repetir la prueba. Esta categoría implica una aplicación clínica posible en los lugares del cuerpo donde el medicamento se encuentra fisiológicamente concentrado o en aquellas situaciones donde se puede utilizar una dosis elevada de medicamento. Esta categoría proporciona además una zona de solución amortiguadora que evita que los factores técnicos pequeños y no controlados generen discrepancias importantes en la interpretación. El informe “Resistente” (R) indica que el patógeno no tiene probabilidad de inhibición si el compuesto antimicrobiano en sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables; se deben seleccionar otros tratamientos.¹⁸⁰

En los procedimientos de pruebas de susceptibilidad se requiere el uso de controles de laboratorio para monitorear y garantizar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el ensayo y las técnicas de las personas que realizan la prueba. El polvo de clindamicina estándar debe proporcionar los rangos de CIM de la Tabla 2. Para la técnica de difusión en disco donde se utiliza un disco de clindamicina 2 mg, se deben alcanzar los criterios proporcionados en la Tabla 2.¹⁸⁰

Tabla 2. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptables para CLSI de Clindamicina para el Uso en Validación de Resultados de Pruebas de Susceptibilidad

Cepa de QC	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/mL)	Rango de Difusión por Disco (Diámetros de Zonas en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	NA	24–30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	19–25



ROTULADO GRÁFICO

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Tabla 2. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptables para CLSI de Clindamicina para el Uso en Validación de Resultados de Pruebas de Susceptibilidad

Cepa de QC	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/mL)	Rango de Difusión por Disco (Diámetros de Zonas en mm)
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5–2 ^a	NA
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2–8 ^a	NA
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06–0,25 ^a	NA

NA=No aplicable.
ATCC® es una marca registrada de American Type Culture Collection
^aLos rangos de CIM para anaerobios se basan en la metodología de dilución de agar.

A continuación se presentan los criterios de corte del Comité europeo de estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos (EUCAST).^{178,180}

Tabla 3. Criterios de EUCAST de Interpretación de Susceptibilidad a Clindamicina

Organismo	Puntos de corte de CIM (mg/L)		Puntos de corte del diámetro de zona (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C y 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
Anaerobios Gram-positivos	4	4	NA	NA
Anaerobios Gram-negativos	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aDisco con contenido de 2 µg de clindamicina
NA=no aplicable; S=susceptible; R=resistente

La siguiente tabla contiene los rangos de QC de EUCAST para CIM y las determinaciones de zonas en discos.^{179,180}

Tabla 4. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptable para EUCAST para el uso de Clindamicina en la Validación de Susceptibilidad de los Resultados de las Pruebas

Cepa de QC	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/mL)	Rango de Difusión de Discos (Diámetros de Zonas en mm)
------------	--	--



ROTULADO GRÁFICO

DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Tabla 4. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptable para EUCAST para el uso de Clindamicina en la Validación de Susceptibilidad de los Resultados de las Pruebas

Cepa de QC	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/mL)	Rango de Difusión de Discos (Diámetros de Zonas en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22-28

ATCC® es una marca registrada de American Type Culture Collection

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios del nivel sérico alcanzado con una dosis oral de 150 mg de clindamicina clorhidrato en 24 voluntarios adultos normales mostraron que la clindamicina fue rápidamente absorbida luego de la administración oral. Se alcanzó un nivel sérico promedio de 2.50 mcg/mL en 45 minutos; los niveles séricos promediaron 1.51 mcg/mL a las 3 horas y 0.70 mcg/mL a las 6 horas. La absorción de una dosis oral es virtualmente completa (90%), y la administración concomitante de comida no modifica apreciablemente las concentraciones séricas; los niveles séricos han sido uniformes y predecibles de persona a persona y de dosis a dosis. Los estudios del nivel sérico luego de la administración de múltiples dosis de clindamicina clorhidrato por hasta 14 días no muestran evidencia de acumulación o de un metabolismo alterado del medicamento. La vida media de la clindamicina está ligeramente aumentada en pacientes con una función renal marcadamente reducida. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas para remover la clindamicina del suero. Las concentraciones de clindamicina en el suero aumentaron linealmente con el incremento de la dosis. Los niveles séricos excedieron la MIC (concentración inhibitoria mínima) para la mayoría de los organismos indicados, durante al menos seis horas luego de la administración de las dosis recomendadas usualmente. La clindamicina se distribuye ampliamente en los líquidos y tejidos corporales (incluyendo los huesos). Los estudios *in vitro* en hígado humano y en microsomas intestinales indicaron que la clindamicina es predominantemente oxidada por la CYP3A4, con una contribución menor de la CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina y un metabolito menor, la N-desmetilclindamicina¹⁶⁴. La vida media biológica promedio es de 2.4 horas. Aproximadamente el 10% de la bioactividad es excretada en la orina y el 3.6% en las heces; el resto es excretado como metabolitos bioinactivos. Dosis de hasta 2 gramos de clindamicina por día por 14 días han sido bien toleradas por voluntarios sanos, excepto que la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales es mayor con las dosis mayores. No se alcanzan niveles significativos de clindamicina en el líquido cefalorraquídeo, incluso en presencia de meninges inflamadas. Los estudios farmacocinéticos en voluntarios ancianos (61-79 años) y en adultos más jóvenes (18-39 años) indican que la edad sola no altera la farmacocinética de la clindamicina (depuración, vida media de eliminación, volumen de distribución, y área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo) luego de la administración IV de clindamicina fosfato. Luego de la administración oral de clindamicina clorhidrato, la vida media de eliminación es aumentada a aproximadamente 4.0 horas (rango 3.4-5.1 horas) en los ancianos, en comparación con 3.2 horas (rango 2.1-4.2 horas) en los adultos más jóvenes. Sin embargo, la extensión de la absorción no es diferente entre los grupos ~~etáreos~~ etáreos, y no se necesita una alteración de la dosis para los ancianos con una función hepática normal y una función renal normal (ajustada por edad)¹²⁷.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

5.3 Datos de seguridad preclínicaCarcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con clindamicina para evaluar el potencial carcinogénico.

Mutagénesis

Las pruebas de genotoxicidad realizadas incluyeron una prueba de micronúcleos en ratas y una prueba de reversión de Ames con *Salmonella*. Ambas pruebas fueron negativas.

Deterioro de la fertilidad

Estudios de fertilidad realizados en ratas tratadas oralmente con hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 1.1 veces la dosis más alta recomendada en adultos humanos basada en mg/m²) no revelaron efectos sobre la fertilidad o la capacidad de apareamiento.

En estudios de desarrollo embrio-fetal oral en ratas y estudios de desarrollo embrio-fetal subcutáneo en ratas y conejos, no se observó toxicidad, excepto a dosis que produjeron toxicidad materna.¹⁵⁰

6. PARTICULARES FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

~~Lactosa monohidratada, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Talco, Colorante D&C rojo N° 33, Colorante D&C amarillo N° 10, Colorante FD&C azul N° 1, Dióxido de titanio, Gelatina c.s.~~
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de Eficacia

48 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster PVC incoloro/Aluminio.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión ~~15.0~~16.0

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Cerro el plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

REFERENCIAS

1. Cleocin Hydrochloride NDA - Final Drug Report, August 1968.
2. S.S. Cleocin Phosphate NDA, Volume 1.5 Clinical Summary.
3. Cleocin Phosphate NDA - Supplemental Submission for Bone and Joint Infections, Vol 1, Clinical Summary, 1972.
4. S.S. Cleocin Phosphate, First Quarterly Report, December 26, 1972.
5. Cleocin Palmitate NDA, Clinical Section, 1970.
6. Feigin RD, et al; Efficacy of Clindamycin Therapy for Otitis Media. Arch Otolaryngol 98:27-31, 1973.
7. Pugliese WM, et al; Double-blind Study: Cleocin Palmitate and Erythromycin Pediatric in Otitis Media in Children. Curr Ther Res 14(1):31-34, 1972.
8. Westerman T, Panzer JD, and Atkinson WH; Comparative Efficacy of Clindamycin HCl and Tetracycline HCl in Acute Sinusitis. Eye, Ear, Nose, Throat Monthly 54:39-41, 1975.
9. Panzer JD, and Atkinson WH; Streptococcal Pharyngitis in Children - Comparison of Two Dosage Regimens of Cleocin HCl, Penicillin V, and Erythromycin Stearate. Final Report, The Upjohn Company, August 20, 1971 (9133/038).
10. Levison ME; Penicillin vs Clindamycin Treatment of Anaerobic Lung Abscess. Abstract accepted by ICAAC, 1981.
11. Louria DB; Clindamycin and Other Agents in the Treatment of Lung and Pelvic Infections. J.Antimicrob Chemother 7(Suppl A):37-42, 1981.
12. Sen P, Tecson F, Kapila R, et al; Clindamycin in the Oral Treatment of Putative Anaerobic

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Pneumonias. Arch Intern Med 134:73-77, July 1974.

13. Cunliffe WJ, Cotterill JA; Clindamycin as an Alternative to Tetracycline in Severe Acne Vulgaris. Practitioner 210:698-700, May 1973.

14. Panzer JD, Poche GW, Meek TJ, et al; Acne Treatment: A Comparative Efficacy Trial of Clindamycin and Tetracycline. Cutis 19:109-111, Jan. 1977.

15. Atkinson WH, and Royer GL; Clindamycin palmitate - Pediatric Impetigo: A Comparison of Clindamycin Palmitate b.i.d. (7 and 10 days), q.i.d. (7 and 10 days) and Penicillin V q.i.d. (7 and 10 days). Final Report, The Upjohn Company, October 8, 1973 (9126/083).

16. Panzer JD, and Atkinson WH; Clindamycin Palmitate vs Penicillin V in Pediatric Impetigo. Final Report (9133/042), The Upjohn Company, Dec. 7, 1971.

17. Schumer W, Nichols RL, et al; Clindamycin in the Treatment of Soft Tissue Infections. Arch Surg 106:578-581, April 1973.

18. Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, et al; Clindamycin Treatment of Osteomyelitis and Septic Arthritis in Children. Pediatrics 55(2):213-223, February 1975.

19. Rodriguez W, Ross S, et al; Clindamycin in the Treatment of Osteomyelitis in Children. Am J Dis Child 131:1088-1093, October 1977.

20. diZerega G, Yonekura L, Roy S, et al; A Comparison of Clindamycin-Gentamicin and Penicillin-Gentamicin in the Treatment of Post-Cesarean Section Endomyometritis. Am J Obstet Gynecol 134:238-243, June 1, 1979.

21. Ledger WJ, Kriewall TJ, Sweet RL, et al: The Use of Parenteral Clindamycin in the Treatment of Obstetric-Gynecologic Patients with Severe Infections: A Comparison of a

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Clindamycin-Kanamycin Combination with Penicillin-Kanamycin. *Obstet. Gynec.* 43:490-497, April 1974.

22. Thadepalli H, Gorbach SL, Keith L; Anaerobic Infections of the Female Genital Tract: Bacteriologic and Therapeutic Aspects. *Am J Obstet Gynecol* 117:1034-1040, December 15, 1973.

23. Swenson RM, Michaelson TC, Daly MJ, et al; Clindamycin in Infections of the Female Genital Tract. *Obstet Gynecol* 44:699-702, November 1974.

24. Pond DG, Bernstein PE, et al; Comparison of Ampicillin with Clindamycin Plus Gentamicin in the Treatment of Postpartum Uterine Infection. *Can Med Assoc J* 120:533-537, March 3, 1979.

25. Ledger WJ, Gee CL, Lewis WM, and Bobitt JR; Comparison of Clindamycin and Chloramphenicol in Treatment of Serious Infections of the Female Genital Tract. *J Infect Dis* 135 (Suppl.):S30-S34, March 1977.

26. Walker DL, and Lawson, JB; Clindamycin vs Chloramphenicol in the Treatment of Patients with Gynecologic Infections. Final Report, The Upjohn Company, May 19, 1976.

27. Bartlett JG, Miao PVW and Gorbach SL; Empiric Treatment with Clindamycin and Gentamicin of Suspected Sepsis Due to Anaerobic and Aerobic Bacteria. *J Infect Dis* 135(Suppl.):S80-S85, March 1977.

28. Fass, RJ; Treatment of Mixed Bacterial Infectious with Clindamycin and Gentamicin. *J Infect Dis* 135 (Suppl.):S74-S79, March 1977.

29. Swenson RM, and Lorber B; Clindamycin and Carbenicillin in Treatment of Patients with

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Intra-abdominal and Female Genital Tract Infections. J Infect Dis 135 (Suppl):S40-S45,

March 1977.

30. Lawson JB, and Walker DL; Clindamycin-Gentamicin Sepsis Study. Final Report, The Upjohn Company, July 18, 1975.

31. Mathias RG, Harding GKM, Gurwith MJ, et al; Bacteremia Due to Bacteroidaceae: A Review of 92 Cases. J Infect Dis 135(Suppl):S69-S73, March 1977.

32. Burch KH, Quinn EL, Cox F, et al; Intramuscular Clindamycin For Therapy of Infective Endocarditis. Report of 23 Cases and Review of the Literature. Am J Cardiol 38:929-933, 1976.

33. LeFrock JR, Prince RA, Klainer AS, et al; Parenteral Clindamycin in the Treatment of Aerobic Anaerobic, and Mixed Anaerobic-Aerobic Infections. Cur Ther Res 21:289-314, 1977.

34. Hinthorn DR, Baker LH, Romig DA, et al; Endocarditis Treated with Clindamycin: Relapse and Liver Dysfunction. So Med J 70:823-826, 1977.

35. Cherubin CE, and Nair SR; Clindamycin in Infective Endocarditis. JAMA 239:626-627, 1978.

36. Schuen NJ, Panzer JD, and Atkinson WH; A Comparison of Clindamycin and Penicillin V in the Treatment of Oral Infections. J Oral Surg 32:503-505, July 1974.

37. Trieger N, Chomenko A; Periodontitis - New Treatment Concepts. Unpublished manuscript, oral presentation, Spring 1981.

38. Royer GL, and Atkinson WH; Comparison of Cleocin and Erythromycin (E-Mycin) in the

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Treatment of Oral Infection. Final Report (9126/091), The Upjohn Company, May 28, 1974.

39. Bartlett JG, et al: Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis Due to Toxin-Producing Clostridia. N Engl J Med 298(10):531-534, 1978.

40. George RH, et al; Identification of Clostridium difficile as a Cause of Pseudomembranous Colitis. Br Med J 6114:669-671, 1978.

41. Larson HE, Price AB; Pseudomembranous Colitis Presence of Clostridial Toxin. Lancet 8052/3:1312-1317, 1977.

42. Bartlett JH; Antimicrobial-Associated Gastroenteritis. Ann Roy Coll Phys Surg Can 13:32-35, 1980.

43. Meuwissen SGM, and Rietra PJ; Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis: A Progress Report. Acta Gastroenterol Belg 43:377-385, 1980.

44. Fekety R; Antibiotic-Associated Colitis - Revisited. Clin Micro Newsletter 3:63-65, 1981.

45. Roddis MJ; Antibiotic-Associated Colitis: A Retrospective Study of Fifteen Cases. Age Aging 7:182-188, 1978.

46. Burbige EJ, and Milligan FD; Pseudomembranous Colitis-Association With Antibiotics and Therapy with Cholestyramine. JAMA 231:1157-1158, 1975.

47. Kreutzer EW, and Milligan FD; Treatment of Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis with Cholestyramine Resin. Johns Hopkins Med J 143:67-72, 1978.

48. Schussheim A, and Goldstein EJC; Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis in Siblings. Pediatrics 66:932-935, 1980.

49. Viscidi RP, and Bartlett JG; Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis in Children.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Pediatrics 67:381-386, 1981.

50. Tedesco FJ, Napier J, et al; Therapy of Antibiotic Associated Pseudomembranous Colitis. J Clin Gastro 1:51-54, 1979.

51. Keighley MRB, Burdon DW, et al; Randomized Controlled Trial of Vancomycin for Pseudomembraous Colitis and Postoperative Diarrhea. Br Med J 2:1667-1669, 1978.

52. Chang T-W, Gorbach SL, et al; Bacitracin Treatment of Antibiotic-Associated Colitis and Diarrhea Caused by Clostridium difficile Toxin. Gastroenterology 78:1584-1586, 1980.

53. Novak E, Lee JG, et al; Unfavorable Effect of Atropine-Diphenoxylate (Lomotil) Therapy in Lincomycin-Caused Diarrhea. JAMA 235:1451-1454, 1976.

54. Internal Memo, RTPfeifer to List, "Penetration of Clindamycin into Cerebrospinal Fluid after CLEOCIN PHOSPHATE Administration," November 18, 1971.

Referencia no aplica: Removida en CDS versión 15.0.

56. Matsuda S, Mori S, et al; Clinical Evaluation of Clindamycin in Gyneco-Obstetrics. Chemotherapy (Tokyo) 17:899-900, 1969.

57. Smith JA, Morgan JR, et al; Clindamycin in Human Breast Milk. Can. Med. Assn. J. 112:806, 1975.

58. Data on file. Upjohn Company. Adverse Drug Reaction Quarterly Reports.

59. Hinthorn DR, Baker LH, et al; Use of Clindamycin in Patients with Liver Disease. Antimicrob Agents Chemother 9:498-501, 1976.

60. Newell AC; Clinical Trial of a New Antibiotic. Med J Austral pp 321-326, August 1970.

61. Whelton A; Therapeutic Considerations in the Use of Antibiotics in Renal Insufficiency.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Obstet Gynecol 5(Suppl):128S-138S, 1980.

62. Bennett WM, Muthei RS, et al; Drug Therapy in Renal Failure: Dosing Guidelines for

Adults. Part 1. Antimicrobial Agents, Analgesics. Ann Int Med 93:62-89, 1980.

63. Wright CE and Smith R: The Pharmacokinetics of Clindamycin in Patients with Liver

Disease. Technical Report 9112/85/028, The Upjohn Company, 11/4/85.

64. Fogdall RP and Miller RD; Prolongation of a Pancuronium-Induced Neuromuscular

Blockade by Clindamycin. Anesthesiology 41:407-408, 1974.

65. Avery D and Finn R; Succinylcholine-Prolonged Apnea Associated with Clindamycin and

Abnormal Liver Function Tests. Dis. New. Sys. 38:473-475, 1977.

66. Thadepalli H, et al; Abdominal Trauma, Anaerobes, and Antibiotics. Surgery Gynecology

Obstetrics. 137:270-276, 1973.

67. Matolo N, et al; Effects of Antibiotics on Prevention of Infection in Contaminated

Abdominal Operations. The American Surgeon. February 1976, pp 123-127.

68. O'Donnell V, et al; Evaluation of Carbenicillin and a Comparison of Clindamycin and

Gentamicin Combined Therapy in Penetrating Abdominal Trauma. Surgery Gynecology

Obstetrics 147:525-528, 1978.

69. Moore FA, et al; Preoperative Antibiotics for Abdominal Gunshot Wounds. Am J Surg

146:762-765, 1983.

70. Hofstetter SR, et al; A Prospective Comparison of Two Regimens of Prophylactic Antibiotics

in Abdominal trauma: Cefoxitin vs Triple Drug. J Trauma. 24:307-310, 1984.

71. Nichols RL, et al; Risk of Infection After Penetrating Abdominal Trauma. N Engl J Med

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

311:1065-1070, 1984.

72. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Committee on

Drugs: Benzyl Alcohol: Toxic Agent in Neonatal Units. *Pediatrics* 72(3):356-358,

September 1983.

73. Lovejoy FH; Fatal Benzyl Alcohol Poisoning in Neonatal Intensive Care Units. *Am J Dis*

Child 136:974-975, Nov 1982.

74. Gershanik J, et al; The Gasping Syndrome and Benzyl Alcohol Poisoning. *N Engl J Med* 307

(22):1384-1388, Nov 25, 1982.

75. Benda GI, et al; Benzyl Alcohol Toxicity: Impact on Neurologic Handicaps Among

Surviving Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 77(4):507-512, April 1986.

76. Zurenko GE; The In Vitro Activity of Fifteen Upjohn Antibiotics Against *Chlamydia*

trachomatis. Upjohn Technical Report; 7254/81/103, 1981.

77. Alexander ER, et al; Antibiotic Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* in Cell Culture in

Nongonococcal Urethritis and Related Infections. Am Soc Microbial Press; Washington,

DC, 223, 1977.

78. Ridgway GL, et al; The Antimicrobial Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* in Cell

Culture. *Br J Vener Dis* 54:103-106, 1978.

79. Mourad A, et al; Relative Resistance to Erythromycin in *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob*

Agents Chemother 18:696-698, 1980.

80. Bowie WR; *In Vitro* Activity of Clindamycin Against *Chlamydia trachomatis*. *Sex Trans Dis*

8:220-221, 1981.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

81. Harrison HR, et al; *In Vitro* Activity of Clindamycin Against Strains of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* Isolated from Pregnant Women. Am J Obstet Gynecol 149:477, 1984.
82. Upjohn-sponsored *C. trachomatis* Susceptibility Study (*in vitro*). Data on file at Upjohn, unpublished.
83. Wasserheit JN, et al; Microbial Causes of Proven Pelvic Inflammatory Disease and Efficacy of Clindamycin and Tobramycin. Ann Int Med 104:187-193, 1986.
84. Sweet RL, et al; Treatment of Acute PID: Cefoxitin plus Doxycycline vs Clindamycin plus Tobramycin. Abstract no. 271 of 1985 ICAAC.
85. Campbell WF and Dodson MG; Clindamycin Therapy for *Chlamydia trachomatis* in Women. Am J Obstet Gynecol 162(2):343-347, Feb 1990.
86. Gall SA and Constantine L; Comparative Evaluation of Clindamycin Versus Clindamycin Plus Tobrfamycin in the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. Obstet Gynecol 75(2):282-286, Feb 1990.
87. Walters MD and Gibbs RS; A Randomized Comparison of Gentamicin-Clindamycin and Cefoxitin-Doxycycline in the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. Obstet Gynecol 75(5):867-872, May 1990.
88. Noah ML and Ragual RJ; Comparative Evaluation of Clindamycin Gentamicin vs Doxycycline Cefoxitin in the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease; A Multicenter Trial. Upjohn Technical Report 9156/90/006, May 1990.
89. Noah ML and Needham RW; Clinical Summary: Comparative Evaluation of

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Clindamycin/Gentamicin vs Cefoxitin/Doxycycline in the Treatment of Pelvic

Inflammatory Disease. Upjohn Technical Report 9156/89/013, October 1989.

90. Danneman, BR, et al; Treatment of Toxoplasmic Encephalitis with Intravenous Clindamycin.

Arch Intern Med 248:2477-82, 1988.

91. Katlama C; Evaluation of the Efficacy and Safety of Clindamycin Plus Pyrimethamine for

Induction and Maintenance Therapy of Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. Eur J Clin

Microbiol Infect Dis 10:189-91, 1991.

92. Foppa CU, et al; A Retrospective Study of Primary and Maintenance Therapy of

Toxoplasmic Encephalitis with Oral Clindamycin and Pyrimethamine. Eur J Clin Microbial

Infect Dis 10:187-189, 1991.

93. Ruf B, et al; Role of Clindamycin in the Treatment of Acute Toxoplasmosis of the Central

Nervous System. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:183-186, 1991.

94. Rolston KVI; Treatment of Acute Toxoplasmosis with Oral Clindamycin. Eur J Clin

Microbiol Infect Dis 10:181-83, 1991.

95. Leport C, et al; An Open Study of the Pyrimethamine-Clindamycin Combination in AIDS

Patients with Brain Toxoplasmosis. J Infect Dis 160(3):557-58, 1989.

96. Toma E, et al; Clindamycin with Primaquine for *Pneumocystis carinii* Pneumonia. Lancet

1(8646):1046-1048, May 13, 1989.

97. Kay R, et al; Clindamycin/Primaquine Therapy and Secondary Prophylaxis Against

Pneumocystis carinii Pneumonia. So Med J 83(4):403-404, 1990.

98. Toma E; Clindamycin/Primaquine for Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:210-13, 1991.

99. Ruf B, et al; Efficacy of Clindamycin/Primaquine vs Trimethoprim/Sulfamethoxazole in Primary Treatment of *Pneumocystis Carinii* Pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:207-10, 1991.

100. Black JR; Clindamycin and Primaquine as Primary Treatment for Mild and Moderately Severe *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:204-07, 1991.

101. JLReynal, JASanabria, BJKesler and DWaldron: A Double-blind Multicenter Comparative Study of Two Administration Regimens of Clindamycin HCl in the Treatment of Acute Streptococcal Tonsillitis/Pharyngitis (Protocol M1120/0178), Upjohn Technical Report No. 9172-95-002, February 10, 1995.

102. ARDiSanto, Final Report: Cleocin Study, SPSM Protocol No. 313, Clinical Services No.

036. Unabridged. October 31, 1972; "Serum Clindamycin Levels Study Following Multiple Oral Doses of Cleocin HCl Given According to a Q6H and a Q12H Dosage Regimen Immediately Following Meals."

103. Appelbaum PC, et al. Susceptibility of anaerobic bacteria to ten antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1978;14(3):371-376.

104. Brown WJ, et al. Susceptibility testing of clinically isolated anaerobic bacteria by an agar dilution technique. Antimicrob Agents Chemother 1980;17(4):629-635.

105. Harrison HR, et al. *In vitro* activity of clindamycin against strains of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* isolated from pregnant

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

women. Am J Obstet Gynecol 1984;149(5):477-480.

106. Harwick HJ, et al. The antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis*. J Clin Pathol 1969;22:483-485.

107. Hill GB, et al. Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria isolated from female genital tract infection. Antimicrob Agents Chemother 1985;27(3):324-331.

108. Hillier SL, et al. Minimum inhibitory concentrations (MIC's) of seven antimicrobial agents against *Mobiluncus spp.* Abstracts of the 1985 ICAAC (#290).

109. Hubrechts JH, et al. Susceptibility of *Gardnerella vaginalis* to thiamphenicol; clinical experience with non-specific vaginitis. Sexually Trans Dis 1984;11:456-459.

110. Kirby BD, et al. Anaerobic bacilli: Their role in infection and patterns of susceptibility to antimicrobial agents; I. Little known *Bacteroides spp.* Rev Inf Dis 1980;(6):914-951.

111. McCarthy LR, et al. Antibiotic susceptibility of *Haemophilus vaginitis* to 21 antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1979;16:186-189.

112. Skarin A, et al. Antimicrobial susceptibility of comma-shaped bacteria isolated from the vagina. Scand J Infect Dis 1983;(Suppl 40):81-84.

113. Spiegel CA. Susceptibility of *Mobiluncus spp.* to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:249-252.

114. Salazar NP, Saniel MC, Estoque MH, et al. Oral clindamycin in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. Southeast Asian J Trop Med Publ Health 1990;21:397-403.

115. Oemijati S, Pribadi W, Wartati K, Arbani P, Suprijanto S, Rasisi R. Treatment of

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections with clindamycin hydrochloride in

Dili, East Timor, Indonesia. Curr Ther Res 1994;55:468-479.

116. Kremsner PG, Zotter GM, Feldmeier H, Graninger W, Rocha RM, Widermann G. A

comparative trial of three regimens for treating uncomplicated falciparum malaria in Acre,

Brazil. J Infect Dis 1988b;158:1368-1371.

117. Metzger W, Mordmüller B, Graninger W, Bienzle U, Kremsner PG. High efficacy of shortterm

quinine-antibiotic combinations for treating adult malaria patients in an area in which

malaria is hyperendemic. Antimicrob Agents Chemother 1995a;39:245-246.

118. Kremsner PG, Radloff P, Metzger W, Wildling E, Mordmüller B, Philipps J, Jenne L, Nkeyi

M, Prada J, Bienzle U, Graninger W. Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of

severe malaria in children. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1603-1605.

119. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of

bacterial endocarditis Recommendations by the American Heart Association. JAMA

1997;277:1794-1801.

120. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal

endocarditis with bacteriostatic antibiotics. J Infect Dis 1982;146(6):806-10.

121. Leport C, Horkstokotte, D Burckhardt D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis

from an international group of experts towards a European consensus. Eur Heart J

1995;16(SupplB):129-31.

122. Grandis JR, Vickers RM, Rihs JD, Yu VL, Wagner RL, Kachman KK, Johnson JT. The

efficacy of topical antibiotic prophylaxis for contaminated head and neck surgery.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

Laryngoscope 1994;104:719-24.

123. Grandis JR, Vickers RM, Rihs JD, Yu VL, Johnson JT. Efficacy of topical amoxicillin plus clavulanate/ticarcillin plus clavulanate/clindamycin in contaminated head and neck surgery:

Effect of antibiotic spectra and duration of therapy. J Infect Dis 1994;170(3):729-32.

124. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N Engl J Med 1973;288:1219-21.

125. Arredondo JL, Diaz V, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. Clin Infect Dis 1997;24(2):170-178.

126. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 10th ed. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 1998.

127. Smith RB, Phillips JP: Evaluation of Cleocin HCl and Cleocin Phosphate in an Aged Population. Upjohn TR 8147-82-9122-021, December 1982.

128. Periodic Safety Update Report (PSUR) for Clindamycin. Date of Report: 23 January 2001. Pharmacia and Upjohn. Pages 49-51 and 65-66.

129. Comments on the Proposed Revision of the SmPC and CDS of Clindamycin, dated 9 February 2004. Pfizer Inc.

130. Periodic Safety Update Report (PSUR) for Clindamycin. Date of Report: 24 February 2005. Pages 33-35 and 56.

131. Letter from FDA issued 29 September 2006 (received 10 October 2006).

132. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

United States, 1999-2002. Public Health Reports 2006;121:361-362.

133. *Clostridium difficile*: deaths increase in 2005. Deaths: Office for National Statistics,

England and Wales. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=1735>

Accessed May, 2007.

134. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al.

An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med

2005;353:2433-2441.

135. Loo VC, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman, MD, Michaud S, et al. A

predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated

diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-2449.

136. Chernak E, Johnson CC, Weltman A, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G, et al. Severe

Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk---four states,

2005. Morbidity and Mortality Weekly Report 2005;54(47):1201-1205.

137. Pepin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard

D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a

changing pattern of disease severity. CMAJ 2004;171:466-472.

138. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium*

difficile colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? Arch Surg 2002; 137:1096-

1100.

139. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and

Clostridium-difficile associated diarrhea. Emerging Infect Dis 2003;9:730-733.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

140. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis 2002;35:1457-1462.
141. D. Levy et al, Antibiotics and *C. difficile* Diarrhea in the Ambulatory Care Setting, Clin. Therapeutics, 2000; 22 (1): 91-102.
142. G. Cote and A. Buchman, Antibiotic-associated Diarrhea, Expert Opin. Drug Saf. (2006) 5(3):361-372.
143. Kuijper E., et al, Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe, Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 6): 2-18.
144. Gifford AH and Kirkland KB, Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25:751-755.
145. 2.5 Clinical Overview: Supporting changes made to the clindamycin oral/injectable CDS in 2007 and 2011. (May 2011)
146. 2.5 Clinical Overview to support Clindamycin Topical CDS; May 2011.
147. Kass EH, et al. Genital mycoplasmas as a cause of excess premature delivery: Transaction of American Physicians Ninety-Fourth Seminar, 1981; 94:261-266.
148. McCormack WM, et al. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women; Obstet Gynecol, 1987; 9(2):202-207.
149. Gerard GC, et al. Comparative efficacy of clindamycin, erythromycin, and placebo in the antenatal treatment of chlamydial infection; Upjohn Technical Report 9156-90-002, 16 February 1990.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

150. 2.4 Non-Clinical Overview for Clindamycin: Embryo-fetal developmental studies in animals, November 2009.

151. 2.5 Clinical Overview Clindamycin Capsules/Oral/Injectable Justification For Addition Of Agep, Pseudomembranous Colitis, And Adr Frequencies To Label June 2013.

152. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.

153. 2.5 Clinical Overview for Clindamycin: Justification for alteration of label posology in patients with malaria, June 2013.

154. Clindamycin Systemic 2013 CO for CDS update to add DRESS as ADR and update re IV dilution July 2013.

155. Clindamycin all formulations 2013 CO for CDS update relating to use in pregnancy.

156. Steen B, Rane A. Clindamycin passage into human milk; Br J Clin Pharmacol, 1982; 13:661-664.

157. 2.5 Clinical Overview for Clindamycin capsules/oral/injectable CDS: Benzyl Alcohol Excipient Warnings and Addition of Reference for Interaction with Neuromuscular Blocking Agents; November 2013

158. Sloan PA, Rasul M. Prolongation of rapacuronium neuromuscular blockade by clindamycin and magnesium. Anesth Analg, 2002;94:123–124

159. 2.5 Clinical Overview to Support Addition of the Adverse Drug Reaction Clostridium Difficile Colitis to Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet for Capsules/Granules/Injectable December 2015

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

160. 2.5 Clinical Overview to Support Addition of the Adverse Drug Reactions Anaphylactic Reaction, Anaphylactic Shock, Hypersensitivity, and Angioedema to Section 4.8 Undesirable Effects and update to Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of the Core Data Sheet December 2015

161. No Aplica

163. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Section 4.2, Posology and Method of Administration of the Core Data Sheet, November 2016

164. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Section 4.5, Interaction With Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction and Section 5.2, Pharmacokinetic Properties of the Core Data Sheet, October 2016

165. Champney WS, Tober CL. Specific inhibition of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells by 16 membered macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics. *Curr Microbiol* 2000; 41: 126-35.

166. Amr S, Brown MB, Martin GP et al. Activation of clindamycin phosphate by human skin. *J Appl Microbiol* 2001;90:550-4.

167. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;864-70.

168. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S233-7.

169. Rosato A, Vicarini H, Leclercq R. Inducible or constitutive expression of resistance in clinical isolates of streptococci and enterococci cross-resistant to erythromycin and lincomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:559-62.

170. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:2777-9.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

171. Doern GV, Heilman KP, Huynh HK, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 199-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1721-9.
172. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:577-85.
173. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M02-Ed.12. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard. 12th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
174. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S-Ed.27. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Seventh Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
175. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M07-Ed.10. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 10th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
176. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M11-Ed.8. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard. 8th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
177. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M45-Ed3. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
178. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017.

ROTULADO GRÁFICO
DALACIN C CÁPSULAS 300 mg

179. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 7.0, 2017:p1-17.

180. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 5.1, Pharmacodynamic Properties and section 4.5, Interaction with other medicinal products and other forms of interaction of the core data sheet, July 2017.

181. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation of the Core Data Sheet, May 2018.

