



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Clindamicina oral
Fecha de CDS reemplazado: 29 Dic 2015
Fecha efectiva: 02 Feb 2016
CDS versión: 13.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DALACIN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Clorhidrato de Clindamicina

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 la clindamicina. Cada cápsula contiene clindamicina clorhidrato equivalente a 300 mg de clindamicina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

4. PARTICULARES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la Clindamicina.

- a) Infecciones respiratorias superiores como amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media y escarlatina.
- b) Infecciones respiratorias inferiores como bronquitis, neumonía, empiema y absceso pulmonar.
- c) Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo el acné, forúnculos, celulitis, impétigo, abscesos e infecciones de la herida. Para la piel e infecciones específicas de los tejidos

blandos como erisipela y paroniquia (panadizo), parecería lógico que estas condiciones responden muy bien a la terapia de la clindamicina.

- d) Infecciones óseas y articulares incluyendo osteomielitis y artritis séptica.
- e) Infecciones ginecológicas incluyendo endometritis, celulitis, infección vaginal y absceso tubo-ovárico, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica cuando se administra junto con un antibiótico de adecuado espectro gram negativos aeróbicos. En los casos de cervicitis por *Chlamydia trachomatis*, la monoterapia con clindamicina ha demostrado ser eficaz en la erradicación del organismo.
- f) Infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis y absceso abdominal, cuando se administra junto con un antibiótico de adecuado espectro para gram negativos aeróbicos.
- g) Septicemia y endocarditis - La efectividad de la clindamicina en el tratamiento de casos seleccionados de endocarditis ha sido documentada cuando clindamicina está determinada para ser bactericida para el organismo infectante en pruebas in vitro de apropiadas concentraciones séricas alcanzables.
- h) Infecciones dentales tales como abscesos periodontales y periodontitis.
- i) Encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA. En los pacientes que son intolerantes al tratamiento convencional, la clindamicina en combinación con la pirimetamina ha demostrado ser eficaz
- j) *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente clasificado como *Pneumocystis carinii* la neumonía en los pacientes con SIDA. En los pacientes que son intolerantes o no responden adecuadamente al tratamiento convencional, la clindamicina se puede utilizar en combinación con la primaquina
- k) Malaria, incluyendo *Plasmodium falciparum* multi-resistente, en combinación con quinina.
- l) Profilaxis de la endocarditis en pacientes sensibles / alérgicos a la penicilina (s)

4.2 Posología y método de administración

Dosis en adultos

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (administración oral)

600-1800 mg/día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales. Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de Clorhidrato de clindamicina deben ser tomadas con un vaso completo de agua.

Dosis en ancianos

Los estudios farmacocinéticos de la clindamicina no han mostrado diferencias clínicamente importantes entre los sujetos jóvenes y los ancianos con función hepática normal y con función renal normal (ajustada para la edad) luego de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, no se necesitan ajustes de la dosis en los ancianos con una función hepática normal y con una función renal normal (ajustada para la edad) (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Dosificación en el deterioro renal

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en el deterioro hepático

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación en indicaciones específicas

(a) Tratamiento de infecciones estreptocócicas beta-hemolíticas

Refiérase a las recomendaciones de dosificación arriba descritas bajo Dosis en adultos, Dosis en niños y Dosis en neonatos. El tratamiento debe ser continuado durante al menos 10 días.

(b) Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en hospitalización

Fosfato de Clindamicina 900 mg (IV) cada 8 horas más un antibiótico con un espectro apropiado para aeróbicos gram-negativos administrado IV, p.ej., gentamicina 2.0 mg/Kg. seguida por 1.5 mg/Kg cada 8 horas en pacientes con una función renal normal. Continúe las drogas (IV) durante al menos 4 días y al menos 48 horas luego que el paciente mejore. Luego continúe la Clorhidrato de Clindamicina oral 450-600 mg cada 6 horas para completar 10-14 días de terapia en total.

(c) Tratamiento de la cervicitis por *Chlamydia trachomatis*

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas por vía oral 450-600 mg 4 veces al día por 10-14 días.

(d) Tratamiento de la encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.

Clorhidrato de Clindamicina oralmente 600-1200 mg cada 6 horas por 2 semanas, seguida por 300-600 mg oralmente cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis de pirimetamina es de 25 a 75 mg oralmente cada día por 8 a 10 semanas. Debe administrarse ácido fólico 10 a 20 mg/día si se administran dosis mayores de pirimetamina.

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

Clindamicina clorhidrato 300 a 450 mg oralmente cada 6 horas por 21 días.

Primaquina 15 a 30 mg en dosis orales una vez al día por 21 días.

(f) Tratamiento de la Tonsilitis/Faringitis Estreptocócica Aguda

Cápsulas de clindamicina clorhidrato de 300 mg oralmente dos veces al día por 10 días.

(g) Tratamiento de la malaria

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral).

Malaria no complicada/ *P falciparum*

Adultos:

Sulfato de quinina: 650 mg oralmente tres veces al día por 3 a 7 días más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días.

Malaria severa

Adultos:

Gluconato de quinidina: 10 mg/kg dosis de carga IV durante 1-2 horas, luego 0.02 mg/kg/min en infusión continua por al menos 24 horas (para un régimen de dosificación alternativo, por favor remítase a la etiqueta de la quinidina). Una vez la densidad de parásitos sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, tratamiento completo con quinina oral, dosis igual a la anterior, más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días. Curso de tratamiento = 7 días.

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

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral).

Adultos: 600 mg una hora antes del procedimiento; niños: 20 mg/Kg. una hora antes del procedimiento.

4.3 Contraindicaciones

Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina, lincomicina o algún componente de la formulación. Recién nacidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver la Sección 4.3 Contraindicaciones y la Sección 4.8 Efectos indeseables).

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazadora para la vida. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium*. 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 discontinuación de la droga. En casos moderados a severos, debe darse consideración al manejo con fluidos y electrolitos, suplementación protéica, y el tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra la colitis por *Clostridium difficile*.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, la droga no debe ser utilizada en el tratamiento de la meningitis.

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

Clostridium difficile asociado a diarrea (CDAD) fue reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y fue catalogada en severidad como una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, conllevando al sobrecrecimiento del *C.difficile*.

C.difficile sintetiza las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina produciendo cadenas de *C.difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea posterior a uso antibiótico. Es necesario realizar una minuciosa historia médica desde el reporte de inicio de la CDAD hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se ha demostrado un antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina *in vitro*. Debido al posible significado clínico, estas dos drogas no deben ser administradas concurrentemente.

La clindamicina ha mostrado tener propiedades bloqueadoras neuromusculares que puedan incrementar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, esta debe ser utilizada con precaución en los pacientes que reciben dichos agentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en el embarazo

Los estudios sobre la toxicidad reproductiva de tratamientos por vía oral y subcutánea en ratas y conejos no revelaron pruebas de deterioro de la fertilidad ni daños al feto a raíz de la clindamicina, salvo bajo dosis que causaban toxicidad materna. Los estudios sobre reproducción en animales no son siempre un factor de predicción de la respuesta en humanos.

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.

En ensayos clínicos con mujeres embarazadas, la administración sistémica de clindamicina durante el segundo y tercer semestres de embarazo no se ha vinculado a un aumento en la frecuencia de defectos congénitos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres durante el primer trimestre de embarazo.

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

Uso en madres lactantes

Se ha reportado que la clindamicina aparece en la leche humana en rangos de 0.7 a 3.8 µg/mL. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, las madres en lactancia no deben tomar clindamicina.

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 Efectos indeseables

RAM por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas por orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa ^{‡51}			<i>clostridium difficile colitis</i> ^{‡59} , <i>infección vaginal</i> [*]
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia			agranulocitosis [*] , neutropenia [*] , trombocitopenia [*] , leucopenia [*]
Trastornos del sistema inmunitario				shock anafiláctico ^{‡60} , reacción anafilactoidé [*] , reacción anafiláctica ^{‡60} , hipersensibilidad ^{‡60}
Trastornos del sistema nervioso		disgeusia		
Trastornos cardíacos		paro cardio-respiratorio [§]		
Trastornos vasculares	tromboflebitis [†]	hipotensión [§]		
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, náuseas		úlceras esofágica [*] , esofagitis ^{‡*}
Trastornos hepatobiliares				ictericia [*]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	urticaria	eritema multiforme, prurito	necrólisis epidérmica tóxica (TEN) [*] , síndrome de Stevens- Johnson (SJS) [*] , reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^{‡54} , pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) [*] , angioedema ^{‡60} , dermatitis exfoliativa [*] , dermatitis bullosa [*] , erupción morbiliforme [*]
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		dolor [†] , absceso en el lugar de la inyección [†]		irritación en el lugar de la inyección [*]
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal			

*RAM identificada postcomercialización

†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**).

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

Microbiología: La clindamicina ha mostrado tener actividad in vitro contra los aislados de los siguientes organismos:

- *Cocos gram-positivos aerobios*, incluyendo:
 - *Staphylococcus aureus*;
 - *Staphylococcus epidermidis* (*cepas productoras y no productoras de penicilinas*); Cuando se evalúan mediante métodos in vitro, algunas cepas estafilocócicas originalmente resistentes a la eritromicina desarrollan resistencia a la clindamicina;
 - Estreptococos (excepto *Streptococcus faecalis*);
 - Neumococos.
- *Bacilos anaeróbicos gram-negativos*, incluyendo:
 - Cepas Bacteroides (incluyendo el grupo de Bacteroides Fragilis, y el grupo de bacteroides melanogenicus)
 - Fusobacterium
 - Bacilos anaeróbicos gram positivos, no espongiliformes
 - Especies de Actinomyces.
 - Eubacterium.
 - Propionibacterium
- *Cocos gram-positivos anaeróbicos y microaerofilicos*, incluyendo:
 - Especies de Peptococcus;
 - Especies de Peptostreptococcus;
 - Estreptococos microaerofilicos.

Clostridios: Los clostridios son más resistentes a la clindamicina que la mayoría de los anaerobios. Muchos *Clostridium perfringens* son susceptibles, pero otras especies, p.ej., *Clostridium sporogenes* y *Clostridium tertium* frecuentemente son resistentes a la clindamicina.

Debe realizarse una determinación de la susceptibilidad.

Se ha demostrado resistencia cruzada entre la clindamicina y la lincomicina. Se ha demostrado antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios del nivel sérico 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 pico 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 clorhidrato de clindamicina por hasta 14 días no muestran evidencia de acumulación o de un metabolismo alterado de la droga. 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). La vida media biológica promedio es de 2.4 horas. Aproximadamente el 10% de la bioactividad es excretado 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 étnicos, y no se necesita una alteración de la dosis para los ancianos con una función hepática normal y una función renal normal (ajustada para la edad).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis

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 micronúcleo 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 sobre el desarrollo fetal y embrionario en ratas bajo tratamiento oral y en ratas y conejos bajo tratamiento subcutáneo no se observó ninguna toxicidad evolutiva, excepto bajo dosis que produjeron toxicidad materna.