

DALACIN C
CLINDAMICINA
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Francesa

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

COMPOSICIÓN

DALACIN C, Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Clindamicina (como Clindamicina clorhidrato) 300 mg, Almidón de maíz, Lactosa, Talco, Estearato de Magnesio.

DESCRIPCIÓN

El clorhidrato de clindamicina es la sal hidratada del clorhidrato de clindamicina. La clindamicina es un antibiótico semisintético producido por la sustitución del grupo 7(R)-hidroxilo por cloro en la posición 7(S) del compuesto madre, la lincomicina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico.

INDICACIONES

DALACIN C está indicado para el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaeróbicas susceptibles.

DALACIN C también está indicado para el tratamiento de infecciones serias causadas por cepas susceptibles de estreptococos, pneumococos y estafilococos. Su uso debe limitarse a los pacientes alérgicos a la penicilina o a otros pacientes para los cuales, a criterio del médico, la penicilina no sea apropiada. Debido al riesgo de colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos, que se describe en la sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, antes de optar por el tratamiento con clindamicina el médico debe evaluar la naturaleza de la infección y la posibilidad de que existan alternativas menos tóxicas (por ej.: eritromicina).

Se deben realizar estudios bacteriológicos para determinar los organismos causantes de la infección y su susceptibilidad a la clindamicina.

Cuando se hallen indicados, junto con el tratamiento antibiótico deben realizarse los procedimientos quirúrgicos correspondientes.

DALACIN C está indicado para el tratamiento de infecciones serias causadas por cepas susceptibles de los organismos indicados en las enfermedades que se mencionan a continuación:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía, empiema y abscesos pulmonares causados por organismos anaeróbicos, *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos (excepto *E. faecalis*) y *Staphylococcus aureus*.
- Infecciones de la piel y la estructura cutánea causadas por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y organismos anaeróbicos.
- Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis, celulitis, abscesos tubo-ováricos no gonocócicos, celulitis pelviana, salpingitis e infección vaginal postquirúrgica causada por anaerobios susceptibles cuando se administra concomitantemente con un antibiótico de espectro gram negativo apropiado. Infecciones ginecológicas causadas por *Chlamydia trachomatis*.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis y abscesos intraabdominales causados por organismos anaeróbicos susceptibles (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

- Septicemia causada por *Staphylococcus aureus*, estreptococos (excepto *Enterococcus faecalis*), y anaerobios susceptibles (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
- Infecciones óseas y articulares, incluyendo osteomielitis hematógena aguda causada por *Staphylococcus aureus* y como complemento del tratamiento quirúrgico de las infecciones óseas y articulares crónicas provocadas por organismos susceptibles (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Microbiología:

Se ha demostrado que la clindamicina posee actividad *in vitro* contra cepas de los siguientes organismos:

Cocos aeróbicos gram positivos, entre los que se incluyen:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis (cepas productoras y no productoras de penicilinas)

Cuando se analizó mediante métodos *in vitro*, algunas cepas de estafilococos originalmente resistentes a la eritromicina, se desarrolló rápidamente resistencia a la clindamicina.

Estreptococos (excepto *Streptococcus faecalis*)

Neumococos

Bacilos anaeróbicos gram negativos, entre los que se incluyen:

Bacteroides species (incluyendo el grupo *Bacteroides fragilis* y el grupo *Bacteroides melaninogenicus*)

Fusobacterium species

Bacilos anaeróbicos gram positivos no formadores de esporas, entre los que se incluyen:

Propionibacterium

Eubacterium

Actinomyces species

Cocos anaeróbicos y microaerófilos gram positivos, entre los que se incluyen:

Peptococcus species

Peptostreptococcus species

Estreptococos microaerófilos

Clostridios: Los clostridios son mucho más resistentes a la clindamicina que la mayoría de los anaerobios. La mayoría de las cepas de *Clostridium perfringens* son susceptibles, pero otras especies, por ej.: *Clostridium sporogenes* y *Clostridium tertium*, frecuentemente son resistentes a la clindamicina. Se deben realizar análisis de susceptibilidad.

Se ha demostrado la existencia de resistencia cruzada entre la clindamicina y la lincomicina.

Se ha demostrado la existencia de antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina.

Farmacocinética:

En los estudios donde se analizaron los niveles séricos con una dosis oral de 150 mg de clorhidrato de clindamicina en 24 adultos sanos, se demostró la rápida absorción de la clindamicina administrada por vía oral. Se alcanzó un nivel sérico máximo promedio de 2,50 µg/ml al cabo de 45 minutos; los niveles séricos promediaron 1,51 µg/ml a las 3 horas y 0,70 µg/ml a las 6 horas. La absorción de una dosis oral es virtualmente completa (90%) y la administración concomitante de alimentos no modifica de manera apreciable las concentraciones séricas; los niveles séricos han sido uniformes y predecibles de una persona a otra y de una dosis a otra. Los estudios sobre los niveles séricos que se realizaron administrando múltiples dosis de DALACIN C durante un máximo de 14 días no muestran evidencias de acumulación o de alteración del metabolismo del fármaco.

La vida media sérica de la clindamicina aumenta levemente en los pacientes con función renal sumamente reducida. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son eficaces para eliminar la clindamicina del suero.

Las concentraciones séricas de la clindamicina aumentan linealmente a medida que aumenta la dosis. Los niveles séricos superaron la CIM (concentración inhibitoria mínima) de la mayoría de los organismos indicados al menos durante las seis horas posteriores a la administración de

las dosis recomendadas. La clindamicina se distribuye ampliamente en los líquidos corporales y los tejidos (incluso en los huesos). Los estudios *in vitro* en hígado humano y en microsomas intestinales indicaron que la clindamicina es predominantemente oxidada por CYP3A4, con una contribución menor de CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina y un metabolito menor, N-desmetilclindamicina. La vida media biológica promedio es de 2,4 horas. Aproximadamente el 10% de la bioactividad se excreta en la orina y el 3,6% en las heces; el resto se excreta en forma de metabolitos bioinactivos.

Dosis de hasta 2 gramos de clindamicina por día, fueron bien toleradas por voluntarios sanos, aunque la incidencia de efectos gastrointestinales fue superior en las dosis más altas.

No se alcanzan niveles significativos de clindamicina en el líquido cefalorraquídeo, tampoco en pacientes con inflamación meníngea.

Los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios de edad avanzada (61-79 años) y en adultos más jóvenes (18-39 años) indican que la edad no altera la farmacocinética de la clindamicina (clearance, vida media de eliminación, volumen de distribución y área bajo la curva de concentración sérica-tiempo) después de la administración del fosfato de clindamicina por vía intravenosa. Después de la administración oral del clorhidrato de clindamicina, la vida media de eliminación aumenta a aproximadamente 4,0 horas (rango 3,4-5,1 horas) en los pacientes de edad avanzada, en comparación con 3,2 horas (rango 2,1-4,2 horas) en los adultos más jóvenes. Sin embargo, el grado de absorción no difiere entre los grupos de edades por lo cual no es necesario modificar la dosis en los pacientes geriátricos con función hepática normal y función renal normal (ajustada en función de la edad).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Si durante el tratamiento se presenta diarrea significativa, debe suspenderse la administración del antibiótico (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Adultos: 600 a 1800 mg/día divididos en tres o cuatro dosis iguales.

Pacientes pediátricos: *Infecciones serias:* 8 a 16 mg/kg/día divididos en tres o cuatro dosis iguales. *Infecciones más graves:* 16 a 20 mg/kg/día divididos en tres o cuatro dosis iguales.

DALACIN C Cápsulas debe tomarse con un vaso lleno de agua para evitar la posibilidad de irritación esofágica.

Las infecciones serias provocadas por bacterias anaeróbicas generalmente se tratan con DALACIN C FOSFATO Solución Inyectable. Sin embargo, en casos clínicamente apropiados, el médico puede optar por iniciar o continuar el tratamiento con DALACIN C, Cápsulas.

En los casos de infecciones estreptocócicas betahemolíticas, el tratamiento debe continuarse durante 10 días como mínimo.

Posología para pacientes geriátricos

Los estudios farmacocinéticos realizados con clindamicina no indicaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes jóvenes y ancianos con función hepática normal y función renal normal (ajustada en función de la edad), que recibieron el antibiótico por vía oral o intravenosa. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos con función hepática normal y en los pacientes geriátricos con función renal normal (ajustada en función de la edad) (ver Propiedades farmacocinéticas).

Posología para pacientes con insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de clindamicina en los pacientes con insuficiencia renal.

Posología para pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere modificar la dosis de clindamicina en los pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

DALACIN C Cápsulas está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la clindamicina, la lincomicina o a alguno de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Se han informado casos de colitis pseudomembranosa prácticamente con todos los agentes antibacterianos, incluso con clindamicina, cuya gravedad puede ser leve o incluso poner en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que presentan diarrea después de la administración de agentes antibacterianos.

Como el tratamiento con clindamicina ha estado asociado a colitis grave, la cual puede ser fatal, debe reservarse para infecciones serias para las cuales los agentes antimicrobianos menos tóxicos no resulten apropiados (ver INDICACIONES). No debe administrarse a pacientes con infecciones no bacterianas, tales como la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede dar lugar al crecimiento excesivo de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una de las causas primarias de la colitis "asociada a los antibióticos".

Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deben adoptar medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden sólo con la interrupción del fármaco. En los casos moderados a graves, se debe tratar al paciente con líquidos y electrolitos, suplementación de proteínas y tratamiento con agentes antibacterianos clínicamente eficaces para tratar la colitis provocada por el *C. difficile*.

Se ha observado que la diarrea, la colitis y la colitis pseudomembranosa pueden comenzar hasta varias semanas después de interrumpir el tratamiento con la clindamicina.

Diarrea asociada con el *Clostridium difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, cuya severidad puede variar en el rango de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas hiperproductoras de toxinas del *C. difficile*, constituyen causas de aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La posibilidad de DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia médica cuidadosa, ya que se ha reportado que la DACD puede presentarse luego de dos meses posteriores a la administración de los agentes antibacterianos.

Reacciones cutáneas severas

Se informaron reacciones de hipersensibilidad severas, que incluyen reacciones cutáneas severas como la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunas de ellas con resultados fatales. En el caso de dichos eventos, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento. Se debe indagar sobre los antecedentes de sensibilidad a fármacos y otros alérgenos.

LAS REACCIONES ANAFILACTOIDEAS SERIAS REQUIEREN TRATAMIENTO DE EMERGENCIA INMEDIATO CON EPINEFRINA. TAMBIÉN DEBEN ADMINISTRARSE OXÍGENO Y CORTICOSTEROIDES INTRAVENOSOS SEGÚN ESTÉ INDICADO.

Administración en el tratamiento de la meningitis

Como la clindamicina no se difunde adecuadamente el líquido cefalorraquídeo, este fármaco no debe utilizarse en el tratamiento de la meningitis.

PRECAUCIONES

GENERALES

El análisis de la experiencia reunida hasta el momento sugiere que un subgrupo de pacientes geriátricos con enfermedades graves asociadas puede no tolerar bien la diarrea. Cuando esté indicado administrar clindamicina a estos pacientes se los debe monitorear exhaustivamente para detectar cambios en la frecuencia de las deposiciones.

DALACIN C debe prescribirse con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales, particularmente de colitis.

DALACIN C debe administrarse con precaución en pacientes atópicos.

El uso de DALACIN C rara vez produce un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, particularmente levaduras. En caso de producirse una superinfección, se deben adoptar las medidas apropiadas para el cuadro clínico.

No necesariamente se requiere modificar la dosis de clindamicina en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con enfermedad hepática moderada a severa, se ha observado una prolongación de la vida media de la clindamicina. Sin embargo, se ha informado en los estudios que la clindamicina administrada cada ocho horas raramente produce acumulación. Por lo tanto, no necesariamente se requiere modificar la dosis de clindamicina en los pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se deben realizar determinaciones periódicas de las enzimas hepáticas cuando se administre a pacientes con enfermedad hepática grave.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Durante el tratamiento prolongado se deben realizar análisis periódicos de las funciones hepática y renal, y recuentos sanguíneos.

USO PEDIÁTRICO

Cuando se administra DALACIN C a pacientes pediátricos (hasta los 16 años de edad) se debe realizar un monitoreo apropiado de las funciones orgánicas.

USO GERIÁTRICO

Los estudios clínicos de clindamicina no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para permitir determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, se han informado otras experiencias clínicas que indican que la colitis y la diarrea asociadas a los medicamentos (provocadas por *Clostridium difficile*) que se observan con la mayoría de los antibióticos son más frecuentes en los pacientes geriátricos (>60 años) y pueden ser más graves. Estos pacientes deben ser monitoreados exhaustivamente para detectar el desarrollo de diarrea.

Los estudios farmacocinéticos realizados con clindamicina no indicaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes jóvenes y ancianos con función hepática normal y función renal normal (ajustada en función de la edad), que recibieron el antibiótico por vía oral o intravenosa.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La clindamicina demostró tener propiedades de bloqueo neuromuscular que pueden intensificar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estos agentes.

Se ha demostrado la existencia de antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina *in vitro*. Debido a la posible significación clínica, estos dos fármacos no deben administrarse concurrentemente.

La clindamicina se metaboliza principalmente por medio de CYP3A4, y en menor medida por CYP3A5, en su metabolito principal clindamicina sulfóxido y su metabolito menor N-desmetilclindamicina. Por tanto, los inhibidores de CYP3A4 y CYP3A5 pueden reducir el clearance de clindamicina y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el clearance de clindamicina. En presencia de inductores fuertes de CYP3A4 tales como la rifampicina, se debe controlar la pérdida de efectividad.

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios animales prolongados con clindamicina para evaluar el potencial carcinogénico. Los estudios de genotoxicidad realizados incluyen una prueba de micronúcleo en ratas y una prueba de Ames. Ambas pruebas fueron negativas. Los estudios de fertilidad realizados con ratas que recibieron dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (1,6 veces superiores a máxima dosis recomendada para adultos sobre la base de mg/m²) no revelaron efectos sobre la fertilidad o la capacidad de apareamiento.

EMBARAZO

En ensayos clínicos con mujeres embarazadas, la administración sistémica de la clindamicina durante el segundo y tercer trimestre no estuvo asociada con un aumento de frecuencia de las anomalías congénitas.

La clindamicina debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo solamente si es claramente necesario. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas durante el primer trimestre de embarazo. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe administrarse durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y ratones con dosis orales clindamicina de hasta 600 mg/kg/día (3,2 y 1,6 veces superiores a la máxima dosis recomendada para adultos sobre la base de mg/m², respectivamente) o dosis subcutáneas de clindamicina de hasta 250 mg/kg/día (1,3 y 0,7 veces la máxima dosis recomendada para adultos sobre la base de mg/m², respectivamente) no revelaron evidencias de teratogenia.

La clindamicina atraviesa la placenta en humanos. Después de múltiples dosis, las concentraciones en el líquido amniótico fueron de aproximadamente un 30% de las concentraciones en la sangre materna.

LACTANCIA

Se ha informado la presencia de clindamicina en la leche materna a niveles de 0,7 a 3,8 µg/ml. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, no se debe administrar clindamicina a las mujeres en periodo de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Todos los efectos no deseados listados son presentados según clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas a la droga
Infecciones e infestaciones	Colitis pseudomembranosa*, colitis a causa de <i>clostridium difficile</i> *, infección vaginal*
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático	Agranulocitosis*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*, eosinofilia
Trastornos del Sistema Inmunológico	Shock anafiláctico*, reacciones anafilactoidea*, reacciones anafilácticas*, hipersensibilidad*
Trastornos del Sistema Nervioso	Disgeusia
Trastornos cardiacos	Paro cardiorespiratorio ^s
Trastornos vasculares	Tromboflebitis [†] , hipotensión ^s
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, úlcera esofágica* [†] ,

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas a la droga
	esofagitis [‡] , náusea, vómito
Trastornos Hepatobiliares	Ictericia [*]
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Necrólisis tóxica epidérmica(NET) [*] , síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [*] , síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) [*] , pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) [*] , angioedema [*] , dermatitis exfoliativa [*] , dermatitis bulosa [*] , prurito máculo-papular [*] , urticaria [*] , eritema multiforme, prurito, prurito morbiliforme [*]
Trastornos generales y del sitio de administración	Dolor [†] , absceso en sitio de inyección [†] , irritación del sitio de inyección [†]
Investigaciones	Pruebas de función hepática anormal

* Estas reacciones adversas fueron reportadas post-mercadeo

† Estas reacciones adversas aplican únicamente a formulaciones inyectables

‡ Estas reacciones adversas aplican únicamente a formulaciones orales

§ En raras circunstancias se han reportado, luego de una administración intravenosa rápida

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha observado una mortalidad significativa en los ratones que recibieron una dosis intravenosa de 855 mg/kg y en las ratas que recibieron una dosis oral o subcutánea de aproximadamente 2618 mg/kg. En los ratones se observaron convulsiones y depresión.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son eficaces para eliminar la clindamicina del suero.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

DALACIN C, Cápsulas

Envases con 16 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.163

Elaborado por:

PFIZER PGM, Pocé Sur Cisse, Francia

Importado y acondicionado por:

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: / / ...

LPD: 16/Nov/2016