



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto:	Clindamicina oral
Fecha de CDS reemplazado:	13 de Junio de 2018
Fecha efectiva	22 de Junio de 2021
CDS versión	17.0+18.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

DALACIN C.

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.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Cápsulas.

4. PARTICULARES CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Infecciones serias o graves causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina.

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 niños.

La dosis de clindamicina debe basarse en el peso corporal total independientemente de la obesidad.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (Para niños que son capaces de tragar las cápsulas)

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

Dosis de 8 a 25 mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis iguales.

Las cápsulas de clindamicina no son adecuadas para niños que no puedan tragarlas enteras.

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 betahemolíticas.

Refiérase a las recomendaciones de dosificación arriba descritas bajo Dosis en adultos y Dosis en niños. 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 gramnegativos 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 los medicamentos (IV) durante al menos 4 días y al menos 48 horas luego que el paciente mejore. Luego continúe el 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.

Clorhidrato de clindamicina 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 Amigdalitis/Faringitis Estreptocócica Aguda.

Cápsulas de Clorhidrato de clindamicina 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 remitase a la información para prescribir de la quinidina). Una vez que 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 o 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 (SSJ), 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 potencialmente mortal. 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 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 discontinuación del medicamento. En casos moderados a severos, debe considerarse el manejo con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) fue reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina producida por las cepas de *C. difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de CDAD ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

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

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

La clindamicina es potencialmente nefrotóxica. Se han notificado casos de lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización de la función renal durante el tratamiento de pacientes con disfunción renal preexistente o que estén tomando medicamentos nefrotóxicos concomitantes y se debe realizar una monitorización de la función renal si el tratamiento es prolongado.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

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

La clindamicina es metabolizada predominantemente por el CYP3A4, y en menor medida por el CYP3A5, al metabolito principal clindamicina sulfóxido y al metabolito menor N-desmetilclindamicina. Por lo tanto, los inhibidores de 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 CYP3A4 como la rifampicina.

Los estudios *in vitro* indican que la clindamicina no inhibe 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.

Antagonistas de la vitamina K: Se han notificado casos de incremento en los valores de las pruebas de coagulación (TP/INR) y/o sangrado, en pacientes que estaban siendo tratados concomitantemente con clindamicina y un antagonista de la vitamina K (ej. warfarina, acenocumarol, fluindiona). Por tanto, a los pacientes a los que se les esté administrando algún antagonista de la vitamina K deberán realizársele frecuentemente pruebas de coagulación.

Ciclosporina: puede presentarse disminución de los niveles en sangre del inmunosupresor, asociado a un riesgo de pérdida de la actividad inmunosupresora del mismo. Se deben aumentar los controles de los análisis en sangre de ciclosporina y posiblemente se requiera aumentar la dosis.

Tacrolimus: puede presentarse disminución de los niveles en sangre del inmunosupresor, asociado a un riesgo de pérdida de actividad inmunosupresora del mismo. Se deben aumentar los controles de los análisis en sangre de tacrolimus y posiblemente se requiera aumentar la dosis.

En un estudio combinado de clindamicina / primaquina, se han observado toxicidades hematológicas graves y la contribución de Clindamicina, en caso de presentarse, es desconocida.

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 trimestre del 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 mujeres que amamantan.

Se ha reportado que la clindamicina por vía oral y parenteral aparece en la leche humana en rangos de <0.5 a 3.8 µg/mL.

La clindamicina tiene el potencial de causar efectos adversos sobre la flora gastrointestinal del lactante como diarrea, sangre en las heces o erupciones. Los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre por clindamicina y cualquier posible efecto adverso de la clindamicina sobre el lactante o de la afección materna subyacente. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, las madres lactantes 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*			<i>Colitis por clostridium difficile*</i> , <i>infección vaginal*</i>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia			agranulocitosis*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*
Trastornos del sistema inmunitario				choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso		disgeusia		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dolor abdominal	vómitos, náuseas		úlceras esofágicas*, esofagitis*
Trastornos hepatobiliares				ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	urticaria	eritema multiforme, prurito	necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)*, angioedema*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, erupción morbiliforme*
Trastornos renales y urinarios.				lesión renal aguda*
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal			

*RAM identificada poscomercialización

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. En los estudios combinados de clindamicina / primaquina, se ha observado toxicidades hematológicas graves (grado III y grado IV de neutropenia o anemia, conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9 / L$ o niveles de metahemoglobina de 15% o más).

4.9 Sobredosis.

LLD_Clindamicina(Dalacin)_caps_CDSv17.0+18.0_22Jun2021_v2

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 perteneciente al grupo de lincosamidas 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. Aunque el fosfato de clindamicina es inactivo *in vitro*, la hidrólisis rápida *in vivo* convierte este compuesto a clindamicina antibacterialmente activa. En las dosis habituales, clindamicina exhibe una actividad bacteriostática *in vitro*.

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).

Resistencia.

La resistencia a la clindamicina generalmente se debe a mutaciones en el sitio de unión de los antibióticos en el 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 MLS_B). En ocasiones, la resistencia se debe a las alteraciones de proteínas ribosomales. La resistencia a la clindamicina puede ser inducible por macrólidos en aislamientos bacterianos resistentes a los macrólidos. La resistencia inducible se puede demostrar mediante una prueba de disco (prueba de zona D) o en caldo. Con menor frecuencia, se pueden observar mecanismos de resistencia que comprenden la modificación del antibiótico y el eflujo 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 en los aislamientos de estafilococos resistentes a la meticilina y los aislamientos de neumococos resistentes a la penicilina que en los organismos sensibles a estos fármacos.

Actividad antimicrobiana:

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

Bacterias aerobias

Bacterias grampositivas.

- *Staphylococcus aureus* (aislamientos susceptibles a meticilina)
- Estafilococos coagulasa negativos (aislamientos susceptibles a meticilina).
- *Streptococcus pneumoniae* (aislamientos susceptibles a penicilina).
- Estreptococo Betahemolítico grupo A, B, C, y G.
- Estreptococos del grupo viridans.
- *Corynebacterium* spp.

Bacterias gram-negativas.

- *Chlamydia trachomatis*.

Bacterias anaerobias.

Bacterias grampositiva.

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (excepto *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium)* spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finnegoldia 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 la 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 fracaso terapéutico, se recomienda realizar diagnósticos microbiológicos con verificación del patógeno y la sensibilidad a la clindamicina.

En general, la resistencia se define por los criterios de interpretación de sensibilidad (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.

A continuación se enumeran los puntos de corte del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) de los organismos relevantes.

Tabla 1. Criterios Interpretativos de Sensibilidad de CLSI para Clindamicina

<i>Patógeno</i>	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 anaerobia ^b	≤2	4	≥8	NA	NA	NA

NA=no aplicable; S=sensible; I=intermedio; R=resistente.

^aContenido en el disco: 2 microgramos de clindamicina

^bLos rangos de CIM para anaerobios se basan en la metodología de dilución de agar.

El informe de “Sensible” (S) indica que es probable que el patógeno sea 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.

Los procedimientos estandarizados de pruebas de sensibilidad requieren 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 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 mcg, se deben alcanzar los criterios proporcionados en la Tabla 2.

Tabla 2. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptables por CLSI de Clindamicina para el Uso en Validación de Resultados de Pruebas de Sensibilidad		
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
<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 ^a Los 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).

Tabla 3. Criterios de EUCAST de Interpretación de Sensibilidad 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 grupo 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

^a Disco con contenido de 2 µg de clindamicina
NA=no aplicable; S=sensible; R=resistente

La siguiente tabla contiene los rangos de QC de EUCAST para CIM y las determinaciones de zonas en discos.

Tabla 4. Rangos de Control de Calidad (QC) Aceptable por EUCAST para el uso de Clindamicina en la Validación de los resultados de las pruebas de Sensibilidad		
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 con una dosis oral de 150 mg de Clorhidrato de clindamicina de clindamicina 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 con 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 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 CYP3A4, con una contribución menor de CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina y un metabolito menor, la N-desmetilclindamicina. 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 en función del tiempo) luego de la administración IV de fosfato de clindamicina. Luego de la administración oral de Clorhidrato de clindamicina, 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 etarios, 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).

Pacientes pediátricos obesos de 2 a menos de 18 años y adultos obesos de 18 a 20 años

Un análisis de los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos obesos de 2 a menos de 18 años y adultos obesos de 18 a 20 años demostró que la depuración de clindamicina y el volumen de distribución normalizado por el peso corporal total son comparables independientemente de la obesidad.

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.