



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLINDAMICINA - KETOCONAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VAGINAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos, excl. combinaciones con corticosteroides. Antibióticos - Derivados imidazólicos.

Código ATC: G01AA10 - G01AF11.

3.1. Farmacodinamia

Clindamicina

La clindamicina es un antibiótico semisintético derivado de la lincomicina con actividad bacteriostática, aunque en concentraciones elevadas podría resultar bactericida frente a algunas especies susceptibles. Inhibe la síntesis de proteínas en organismos susceptibles por su unión a la subunidad ribosomal 50S.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente a organismos comúnmente asociados a la vaginosis bacteriana como: *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. *Mycoplasma hominis* y *Peptostreptococcus* spp.

Ketoconazol

El ketoconazol es un antimicótico derivado de imidazol de amplio espectro con actividad fungistática o fungicida según su concentración en el sitio de la infección y la susceptibilidad del microorganismo. Se cree que actúa inhibiendo la enzima (lanesterol-14-alfa-desmetilasa) que convierte al lanosterol en ergosterol, un constituyente esencial de la pared celular del hongo.

Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que permite la salida o pérdida de elementos intracelulares vitales (como aminoácidos y potasio) e impide la entrada o captación de precursores de ADN, lo que compromete el metabolismo, crecimiento y multiplicación del patógeno y, en algunas especies, provoca su muerte.

Ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento tópico de infecciones vaginales causadas por *Candida*.

3.2. Farmacocinética

Clindamicina

Absorción

Tras su administración intravaginal diaria como óvulo por 3 días consecutivos la clindamicina se absorbe sistémicamente en un 30%.

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en un 93% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Biotransformación / Eliminación

Se metaboliza en el hígado a productos activos e inactivos que se excretan, junto a menos de un 10% de clindamicina intacta, por la orina y las heces.

Exhibe una vida media de eliminación 11 horas.

Ketoconazol

Absorción

La absorción sistémica del ketoconazol tras su administración vaginal como óvulo es inferior al 1%.

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en un 99% y se distribuye ampliamente en el organismo, excepto al sistema nervioso.

Biotransformación

Se metaboliza parcialmente en el hígado (mediante CYP3A4, principalmente) a productos inactivos que se excretan en un 57% con las heces (junto a 20 - 65% de ketoconazol intacto) y 13% por la orina (junto a un 2 - 4% de ketoconazol inalterado).

Eliminación

Su vida media de eliminación terminal de 8 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Clindamicina

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la clindamicina. Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron negativas. En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad, fetotoxicidad o trastornos de la fertilidad.

Ketoconazol

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del ketoconazol mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas.

En los estudios de reproducción con ketoconazol por vía oral hubo evidencias de teratogenicidad en ratas y conejos (hendidura palatina, braquidactilia, ectrodactilia y sindactilia) y trastornos de fertilidad en ratas hembras (disminución del número de implantaciones y de la tasa de embarazos), así como en perros y ratas machos (alteraciones espermáticas).

No se han realizado estudios con formas de administración distintas a la oral.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la vaginitis mixta causada por microorganismos sensibles a clindamicina y ketoconazol.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultas

Óvulos vaginales (clindamicina 100 mg / ketoconazol 400 mg)

Un (1) óvulo diario por 7 días continuos.

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Óvulos vaginales

Lavar bien las manos antes de la administración.

Acostarse sobre la espalda y flexionar las rodillas.

Con el dedo medio introducir profundamente el óvulo en la vagina.

Mantener la posición por algunos minutos.

Lavar bien las manos después de la administración.

Administrar preferiblemente en la noche (antes de dormir).

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con clindamicina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Reacción anafilactoide.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, disgeusia.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Poco frecuentes: Epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento.

Poco frecuentes: Distensión abdominal, pirosis, flatulencia.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción generalizada, prurito.

Poco frecuentes: Eritema, urticaria.

Muy raras: Eritema multiforme semejante a síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Frecuencia no conocida: Erupción máculopapular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor de espalda.

Poco frecuentes: Calambres abdominales, dolor en el costado.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Infección del tracto urinario, glucosuria, proteinuria.

Poco frecuentes: Disuria, pielonefritis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy Frecuentes: Candidiasis vulvovaginal, dolor vaginal.

Frecuentes: Vaginitis/infección vaginal, flujo vaginal, trastornos menstruales, prurito vaginal.

Poco frecuentes: Vulvovaginitis por *Trichomonas vaginalis*.

Muy raras: Irritación vulvovaginal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Infecciones micóticas, candidiasis sistémica.

Poco frecuentes: Infecciones bacterianas, fiebre.

Frecuencia no conocida: Dolor, irritación, prurito e inflamación en el sitio de aplicación.

Relacionadas con ketoconazol

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción, prurito.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Irritación y/o ardor vulvovaginal.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Clindamicina

La clindamicina administrada por vía IV ha demostrado prolongar el efecto bloqueante neuromuscular de tubocurarina, succinilcolina, pancuronio y vecuronio cuando se usan conjuntamente durante una cirugía. En consecuencia, y dado que la clindamicina por vía vaginal puede ser absorbida sistémicamente, se debe considerar también la posibilidad de dicha interacción con esta formulación.

Existe evidencia de un antagonismo *in vitro* entre la clindamicina y la eritromicina (competitividad por el sitio de acción) cuya relevancia clínica es desconocida.

Ketoconazol

No se han realizado estudios de interacción con formulaciones de administración vaginal de ketoconazol, ni se han reportado casos en tal sentido. Debido a su mínima absorción sistémica es poco probable que ocurra alguna interacción clínicamente importante.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de clindamicina por vía oral y parenteral se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*. Por lo tanto, se debe considerar dicha posibilidad con la clindamicina vaginal ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. En tales casos se deberá suspender de inmediato el medicamento (si aún se está usando), realizar las pruebas diagnósticas que correspondan y establecer las medidas terapéuticas pertinentes.

Las pacientes deben ser informadas sobre la posibilidad de diarrea y advertidas de la importancia de informar al médico si esta llegase a ocurrir.

Se ha descrito que los óvulos vaginales contienen en su formulación bases oleaginosas que podrían debilitar los preservativos y diafragmas de látex y como resultado, disminuir la eficacia anticonceptiva de éstos. El riesgo puede persistir hasta 5 días después de finalizado el tratamiento. Las pacientes deben ser informadas al respecto a objeto de tomar previsiones.

El uso de clindamicina vaginal puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Se debe aconsejar a las pacientes suspender el uso del producto e informar de inmediato al médico si durante el tratamiento ocurre algún efecto adverso vaginal severo o se presentan reacciones sistémicas sugestivas de hipersensibilidad.

Durante el tratamiento se recomienda evitar las relaciones sexuales.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales con clindamicina no hubo evidencias de fetotoxicidad, con el ketoconazol se ha reportado teratogenicidad y no existen estudios adecuados que demuestren la seguridad de la combinación por vía vaginal en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Con la administración oral de clindamicina y ketoconazol se ha evidenciado excreción de ambos en la leche materna, pero se desconoce si ocurre lo mismo tras su administración vaginal. Por lo tanto, y ante la posibilidad de que ello suceda y pudiese



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

generar alguna complicación en el lactante, se debe evitar el empleo de la asociación en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clindamicina, la lincomicina, el ketoconazol, a otros derivados de imidazol y/o a los excipientes de la fórmula.

Historia de enteritis regional, colitis ulcerativa o colitis asociada al uso de antibióticos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con la administración vaginal de la asociación clindamicina - ketoconazol. Las características del producto y su sitio de administración dificultan que ello ocurra. Sin embargo, en casos de uso excesivo se debe tener en cuenta que la clindamicina puede absorberse en cantidades suficientes para producir efectos sistémicos.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Vaginal.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso, por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Si durante el tratamiento se presenta diarrea intensa y persistente, suspenda el medicamento e informe al médico.

Este producto puede reducir la eficacia anticonceptiva de los condones y diafragmas vaginales a base de látex. Se deben tomar previsiones.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022