



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLINDAMICINA - CLOTRIMAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VAGINAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos, excluye combinaciones con corticosteroides. Antibióticos - derivados imidazólicos.

Código ATC: G01AF20.

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.*

Clotrimazol

Es un derivado imidazólico que actúa inhibiendo el crecimiento de los hongos a nivel de la síntesis del ergosterol, provocando un cambio en la permeabilidad de la membrana que finalmente provoca la lisis celular. Clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro con actividad frente a dermatofitos, como *Trichophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*); *Ephidermophyton floccosum* y *Microsporum spp.* (*Microsporum canis*), levaduras como *Cándida spp.* y *Malassezia spp.* (*Malassezia furfur*) y mohos. En condiciones de estudio adecuadas, los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para estos tipos de hongos están entre 0,062 y 8 µg/mL de substrato. Clotrimazol ha demostrado *in vitro*, ser fungistático o fungicida en función de la concentración, actúa como fungistático a concentraciones iguales a las CMI, observándose un claro efecto fungicida cuando estas concentraciones son aproximadamente 5 veces las CMI.

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.

Clotrimazol

Las investigaciones farmacocinéticas han demostrado que tras la aplicación cutánea la absorción sistémica del clotrimazol es mínima. Las concentraciones séricas resultantes están siempre por debajo del límite de detección (0,001 µg/mL) y no provocan efectos sistémicos.

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.

Clotrimazol

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción y el desarrollo no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Un estudio en ratas administradas con 30 mg/kg de clotrimazol por vía intravenosa mostró que clotrimazol se secreta en leche en niveles más altos que en el plasma en un factor de 10 a 20 a las 4 horas después de la administración, seguido de una disminución en un factor de 0,4 por 24 horas.

4. INDICACIONES

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

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Un (1) óvulo diario por 3 días continuos.

Ovulos vaginales (clindamicina 100 mg/clotrimazol 200 mg).

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.4. Modo de empleo o forma de administración

- 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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección fúngica, candidiasis vaginal.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Vómitos.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito.

Poco frecuentes: Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Pielonefritis, disuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Candidiasis vulvovaginal, dolor vaginal, vulvovaginal.

Poco frecuentes: Infección vaginal, flujo vaginal, trastornos menstruales, prurito vaginal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor, irritación, prurito e inflamación en el sitio de aplicación, fiebre.

Relacionadas con Clotrimazol

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Síncope, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción, urticaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Descamación vaginal, flujo vaginal, prurito vulvovaginal, eritema vulvovaginal, molestias vulvovaginales, sensación de quemazón vulvovaginal, dolor vulvovaginal y hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor, irritación en el lugar de aplicación.

"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: www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Clindamicina

No existe información disponible sobre el uso concomitante de clindamicina con otros productos vaginales.

Por vía sistémica, se ha demostrado que la clindamicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes que están en tratamiento con dichos agentes.

Clotrimazol

El uso concomitante de clotrimazol vaginal junto con tacrolimus orales (FK-506; inmunosupresores) podrían producir un aumento de los niveles plasmáticos de tacrolimus y similarmente con sirolimus.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los pacientes deben ser monitorizados minuciosamente si aparecen los síntomas de sobredosis de tacrolimus o sirolimus mediante el control de los niveles plasmáticos de los mismos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Tanto durante como después del tratamiento antimicrobiano pueden presentarse síntomas que sugieran colitis pseudomembranosa. La colitis pseudomembranosa se asocia con casi todos los agentes antibacterianos, clindamicina incluida y su gravedad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por tanto, este diagnóstico debe considerarse en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. Los casos moderados pueden mejorar tras la interrupción del tratamiento.

El tratamiento con clindamicina deberá interrumpirse en caso de que aparezca una diarrea asociada a colitis pseudomembranosa. En este caso se deberá instaurar tratamiento antibiótico adecuado. Los fármacos inhibidores del peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Debe prescribirse clindamicina óvulos con precaución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

No se han realizado estudios de seguridad y eficacia con clindamicina en las siguientes poblaciones de pacientes: embarazadas, mujeres en período de lactancia, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes inmunosuprimidas o con colitis.

No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres inmunocomprometidas, tales como mujeres con diabetes mellitus, con infección por VIH, SIDA, trasplantadas o en tratamiento con corticoides orales dado que este grupo de población suelen presentar infección complicada que no responde bien a pautas de tratamiento cortas. En esta población además se ha descrito una mayor prevalencia de infecciones causadas por especies de *Candida no albicans*. Se han descrito casos de disminución de la sensibilidad a azoles en candidiasis vulvovaginal causada por estas especies de *Candida no albicans*. Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por estas especies, por ejemplo *C. glabrata*.

Debe evitarse el uso de las presentaciones de administración vaginal durante la menstruación o en presencia de sangrado vaginal irregular.

La pareja sexual también debe someterse a tratamiento local si se presentan síntomas, por ejemplo, prurito, inflamación, etc.

Si la infección no mejora o se agrava con el uso del producto, se debe suspender el tratamiento y re-evaluar la condición.

No se deben usar tampones, duchas intravaginales, espermicidas u otros productos vaginales mientras se utilice este medicamento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se recomienda el uso de estos productos dentro de las 72 horas tras el tratamiento, ya que su uso podría asociarse con una disminución de la eficacia contraceptiva y de la protección frente a las enfermedades de transmisión sexual.

Si durante el tratamiento se presentan ardor o irritación severa en el sitio de aplicación o reacciones sistémicas sugestivas de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la medicación. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Se ha descrito que la crema vaginal y los óvulos de clotrimazol - clindamicina contienen en su formulación bases oleaginosas que podrían debilitar los preservativos y diafragmas de látex y, como resultado, disminuir la eficacia anticonceptiva de éstos. Las pacientes deben ser informadas al respecto al objeto de tomar previsiones.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

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.

8.2. Embarazo

Clotrimazol

Si bien existe una cantidad limitada de datos clínicos en mujeres embarazadas, los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Dado que la absorción de clotrimazol por vía vaginal es limitada (3 - 10%), no se esperan riesgos para la madre y el niño, después del uso intravaginal de clotrimazol durante el embarazo. El clotrimazol puede utilizarse durante el embarazo, pero solo bajo la supervisión del médico.

Clindamicina

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda el uso de clindamicina durante el primer trimestre del embarazo, debido a que no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas durante este periodo.

En ensayos clínicos, la administración de presentaciones vaginales de clindamicina en mujeres embarazadas durante el segundo trimestre del embarazo y la administración sistémica de clindamicina fosfato durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, no se asoció con anomalías congénitas.

Clindamicina puede utilizarse en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo solo si es estrictamente necesario. Se recomienda usar el aplicador del óvulo durante el embarazo.

8.3. Lactancia

Con la administración oral de clindamicina y clotrimazol 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 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios en humanos sobre los efectos que puede producir el uso del clotrimazol en la fertilidad, sin embargo, los estudios en animales no han demostrado ningún efecto adverso en la fertilidad de los mismos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clindamicina y clotrimazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clindamicina, la lincomicina, el clotrimazol, 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.

En mujeres inmunocomprometidas, tales como mujeres con diabetes mellitus, con infección por VIH, SIDA, trasplantadas o en tratamiento con corticoides orales.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con la administración vaginal de la asociación clindamicina - clotrimazol. 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

Enero de 2025.