

RESBIOTIC PEDIÁTRICO®



CLINDAMICINA
(como clindamicina palmitato clorhidrato) 75,000 mg

GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

FÓRMULA: Cada 5 ml de la solución oral reconstituida contiene: Clindamicina (como clindamicina palmitato clorhidrato 123,52 mg) 75,000 mg. Excipientes: esencia sabor cereza 10,00 mg; hidroxietilcelulosa 5,000 mg; sacarosa 4,000 mg; poloxamer 407 2,500 mg; metilparabeno sódico 2,000 mg; manitol c.s.p. 600,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antibiótico del grupo de los lincosámidos, derivado de la lincamicina. Código ATC: J01FF01

INDICACIONES: RESBIOTIC PEDIÁTRICO (palmitato de clindamicina HCl) está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

La clindamicina también está indicada en el tratamiento de infecciones graves debidas a cepas sensibles de estreptococos, neumococos y estafilococos. Su uso debe reservarse para pacientes alérgicos a la penicilina u otros pacientes para quienes, a juicio del médico, una penicilina es inapropiada. Debido al riesgo de colitis, como se describe en el ítem Advertencias, antes de seleccionar clindamicina, el médico debe considerar la naturaleza de la infección y la idoneidad de alternativas menos tóxicas (p. ej., eritromicina).

Anaerobios: Infecciones graves del tracto respiratorio como empiema, neumonitis anaerobia y absceso pulmonar; infecciones graves de la piel y los tejidos blandos; septicemia; infecciones intraabdominales tales como peritonitis y abscesos intraabdominales (típicamente resultantes de organismos anaerobios residentes en el tracto gastrointestinal normal); infecciones de la pelvis femenina y del tracto genital tales como endometritis, absceso tubo-ovárico no gonocócico, celulitis pélvica e infección posquirúrgica del manguito vaginal.

Estreptococos: Infecciones graves del tracto respiratorio; Infecciones graves de piel y tejidos blandos.

Estafilococos: Infecciones graves del tracto respiratorio; Infecciones graves de piel y tejidos blandos.

Neumococos: Infecciones graves del tracto respiratorio. Se deben realizar estudios bacteriológicos para determinar los organismos causales y su susceptibilidad a la clindamicina.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** y otros medicamentos antibacterianos, **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** debe usarse solo para tratar o prevenir infecciones que se compruebe o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir clindamicina.

1

inducible por macrólidos ocurre en algunos aislados de bacterias resistentes a macrólidos. Los aislamientos de estafilococos y estreptococos beta hemolíticos resistentes a los macrólidos deben examinarse para detectar la inducción de resistencia a la clindamicina mediante la prueba de la zona D.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Los estudios de niveles en sangre que comparan el clorhidrato de palmitato de clindamicina con el clorhidrato de clindamicina muestran que ambos fármacos alcanzan sus niveles séricos activos máximos al mismo tiempo, lo que indica una hidrólisis rápida del palmitato a la clindamicina.

Los estudios de niveles séricos con palmitato de clindamicina HCl en pacientes pediátricos normales que pesaban entre 22 a 45 kg que recibieron 2, 3 ó 4 mg/kg cada 6 horas (8, 12 ó 16 mg/kg/día) demostraron niveles séricos máximos medios de clindamicina de 1,24, 2,25 y 2,44 mcg/ml respectivamente, una hora después de la primera dosis. Para la quinta dosis, la concentración sérica de 6 horas había alcanzado el equilibrio. Las concentraciones séricas máximas después de este tiempo serían alrededor de 2,46, 2,98 y 3,79 mcg/ml con dosis de 8, 12 y 16 mg/kg/día, respectivamente. Los niveles séricos fueron uniformes y predecibles de persona a persona y de dosis a dosis.

Distribución

Los estudios de dosis múltiples en recién nacidos y lactantes de hasta 6 meses de edad muestran que el fármaco no se acumula en el suero y se excreta rápidamente. Los niveles séricos superan las CIM para la mayoría de los organismos indicados durante al menos seis horas después de la administración de las dosis recomendadas habitualmente de **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** en adultos y pacientes pediátricos. La clindamicina se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales (incluidos los huesos).

No se alcanzan niveles significativos de clindamicina en el líquido cefalorraquídeo, incluso en presencia de meninges inflamadas.

Metabolismo

Los estudios in vitro en microsomas hepáticos e intestinales humanos indicaron que la clindamicina se metaboliza predominantemente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), con una contribución menor de CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina y un metabolito menor, N-desmetilclindamicina.

Excreción

Aproximadamente el 10% de la bioactividad se excreta en la orina y el 3,6% en las heces; el resto se excreta como metabolitos bioactivos.

La vida media sérica promedio después de las dosis de **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** es de aproximadamente dos horas en pacientes pediátricos.

Poblaciones Específicas

Pacientes con Insuficiencia Renal

La vida media de eliminación de la clindamicina aumenta ligeramente en pacientes con función renal marcadamente reducida. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son eficaces para eliminar la clindamicina del suero.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Infecciones graves: 8-12 mg/kg/día repartidos en 3 ó 4 dosis iguales. Infecciones severas: 13-16 mg/kg/día repartidos en 3 ó 4 dosis iguales. Infecciones más severas: 17-25 mg/kg/día repartidos en 3 ó 4 dosis iguales.

Cada envase contiene un vaso dosificador con una graduación en 2,5 - 5 - 7,5 - 10 - 12,5 y 15 ml.

3

CONTRAINDICACIONES

Este fármaco está contraindicado en personas con antecedentes de hipersensibilidad a los preparados que contienen clindamicina o lincamicina.

ADVERTENCIAS

Diarrrea asociada a *Clostridium difficile*.

Se ha informado diarreas asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** (palmitato de clindamicina HCl), y puede variar en gravedad desde diarreas leves hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conduce al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar CDAD en todos los pacientes que presenten diarreas después del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa historia clínica ya que se ha informado que la CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. El manejo adecuado de líquidos y electrolitos, la suplementación con proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deben instituirse según esté clínicamente indicado.

Reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad severa

Se han informado shock anafiláctico y reacciones anafilácticas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS), algunas con desenlace mortal.

En caso de una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad severa, suspenda el tratamiento de forma permanente e instituya la terapia adecuada.

Se debe realizar una investigación cuidadosa sobre sensibilidades previas a fármacos y otros alérgenos.

Uso en meningitis: dado que la clindamicina no se difunde adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe usarse en el tratamiento de la meningitis.

PRECAUCIONES

General

La revisión de la experiencia hasta la fecha sugiere que un subgrupo de pacientes mayores con enfermedad severa asociada puede tolerar menos la diarreas. Cuando se indica clindamicina en estos pacientes, deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en la frecuencia intestinal.

RESBIOTIC PEDIÁTRICO (palmitato de clindamicina HCl) se debe prescribir con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

RESBIOTIC PEDIÁTRICO debe prescribirse con precaución en personas atópicas.

Los procedimientos quirúrgicos indicados deben realizarse junto con la terapia con antibióticos.

El uso de **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** ocasionalmente resulta en un crecimiento

5

evaluar el potencial carcinogénico. Las pruebas de genotoxicidad realizadas incluyeron una prueba de micronúcleo en rata y una prueba de reversión de Ames Salmonella. Ambas pruebas dieron negativo.

Los estudios de fertilidad en ratas tratadas por vía oral con hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces la dosis humana adulta más alta recomendada en mg/m²) no revelaron efectos sobre la fertilidad o la capacidad de apareamiento.

Embarazo: efectos teratogénicos.

En ensayos clínicos con mujeres embarazadas, la administración sistémica de clindamicina durante el segundo y tercer trimestre, no se ha asociado con una mayor frecuencia de anomalías congénitas. La clindamicina debe usarse durante el primer trimestre del embarazo solo si es claramente necesario. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Estudios de reproducción realizados en ratas y ratones utilizando dosis orales de clindamicina de hasta 600 mg/kg/día (3,2 y 1,6 veces la dosis más alta recomendada para humanos adultos en mg/m², respectivamente) o dosis subcutáneas de clindamicina de hasta 250 mg/kg/día (1,3 y 0,7 veces la dosis humana adulta más alta recomendada en mg/m², respectivamente) no reveló evidencia de teratogenicidad.

Lactancia

Datos publicados limitados basados en muestras de leche materna informan que la clindamicina aparece en la leche materna humana en el rango de menos de 0,5 a 3,8 mcg/ml. La clindamicina tiene el potencial de causar efectos adversos en la flora gastrointestinal del lactante. Si una madre lactante requiere clindamicina oral o intravenosa, no es una razón para interrumpir la lactancia, pero se puede preferir un fármaco alternativo. Vigile al bebé amamantado por posibles efectos adversos en la flora gastrointestinal, como diarrea, candidiasis (candidiasis bucal, dermatitis del pañal) o, en raras ocasiones, sangre en las heces que indique una posible colitis asociada a antibióticos.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de clindamicina de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a la clindamicina o a la afección materna subyacente.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones con el uso de clindamicina:

Infecciones e infestaciones: Colitis por *Clostridium difficile*.

Gastrointestinales: Dolor abdominal, colitis pseudomembranosa, esofagitis, náuseas, vómitos y diarrea (ver el recuadro de ADVERTENCIAS). La aparición de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. Se ha informado un sabor desagradable o metálico después de la administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad: Las erupciones cutáneas generalizadas de tipo morbiliforme (maculopapular) de leves a moderadas son las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia. Se han observado erupciones vesículoampollosas, así como urticaria, durante la terapia con medicamentos. Se han informado reacciones cutáneas severas como la necrólisis epidérmica tóxica, algunas con desenlace fatal. Se han asociado con clindamicina casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), eritema multiforme, algu-

7

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La clindamicina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ARN 23S de la subunidad 50S del ribosoma. La clindamicina es bacteriostática.

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que la clindamicina es activa contra la mayoría de los aislados de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Bacterias grampositivas
Staphylococcus aureus (cepas sensibles a la meticilina).
Streptococcus pneumoniae (cepas sensibles a la penicilina).
Streptococcus pyogenes.
Bacterias anaeróbicas.
Clostridium perfringens.
Fusobacterium necrophorum.
Fusobacterium nucleatum.
Peptostreptococcus anaerobius.
Prevotella melaninogenica.

Al menos el 90% de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) in vitro menor o igual al punto de corte susceptible para la clindamicina contra aislados de un género o grupo de organismos similar. Sin embargo, la eficacia de la clindamicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias grampositivas.
Staphylococcus epidermidis (cepas sensibles a la meticilina).
Streptococcus agalactiae.
Streptococcus anginosus.
Streptococcus mitis.
Streptococcus oralis.
Bacterias anaeróbicas.
Actinomyces israelii.
Clostridium clostridioforme.
Eggthella lenta.
Finexgoldia (*Peptostreptococcus magna*).
Micromonas (*Peptostreptococcus micros*).
Prevotella bivia.
Prevotella intermedia.
Propionibacterium acnes.

Resistencia

La resistencia a la clindamicina suele deberse a la modificación de bases específicas del ARN ribosómico 23S. La resistencia cruzada entre clindamicina y lincamicina es completa. Debido a que los sitios de unión de estos medicamentos antibacterianos se superponen, a veces se observa resistencia cruzada entre lincosamidas, macrólidos y estreptogramina B. La resistencia a la clindamicina

2

Esquema posológico sugerido

RESBIOTIC PEDIÁTRICO	EDAD (PESO)	DOSIFICACIÓN
Infecciones graves 8-12 mg/kg/día	2 a 6 años (13-21 kg)	2,5 ml a 5 ml 3 a 4 veces por día
	7 a 12 años (22 a 40 kg)	5 ml a 7,5 ml 3 a 4 veces por día
Infecciones severas 13-16 mg/kg/día	2 a 6 años (13-21 kg)	2,5 a 5 ml 3 a 4 veces por día
	7 a 12 años (22 a 40 kg)	5 a 10 ml 3 a 4 veces por día
Infecciones más severas 17-25 mg/kg/día	2 a 6 años (13 a 21 kg)	5 a 7,5 ml 3 a 4 veces por día
	7 a 12 años (22 a 40 kg)	10 a 15 ml 3 a 4 veces por día

Este esquema podrá ser modificado por el médico tratante

En pacientes pediátricos que pesan 10 kg o menos, 2,5 ml (37,5 mg) tres veces al día debe considerarse la dosis mínima recomendada. La dosis de clindamicina debe basarse en el peso corporal total, independientemente de la obesidad. Las infecciones graves debidas a bacterias anaeróbicas generalmente se tratan con clindamicina por vía intravenosa. Sin embargo, en circunstancias clínicamente apropiadas, el médico puede optar por iniciar o continuar el tratamiento con **RESBIOTIC PEDIÁTRICO**.

NOTA: En casos de infecciones por estreptococos β-hemolíticos, el tratamiento debe continuarse durante al menos 10 días.

La administración concomitante de alimentos no afecta negativamente la absorción de palmitato de clindamicina HCl contenido en **RESBIOTIC PEDIÁTRICO**. Si se produce una diarrea importante durante el tratamiento, se debe suspender este antibiótico.

Instrucciones de reconstitución: cuando se reconstituye con agua potable de la siguiente manera, 5 ml de producto reconstituido (medidos en el vaso dosificador) contiene palmitato de clindamicina HCl equivalente a 75 mg de clindamicina.

Reconstituya el frasco agregando agua potable hasta la marca de nivel de reconstitución en el envase; agite vigorosamente durante 30 segundos y dejar reposar unos 2 minutos; complete con agua potable hasta el nivel de la marca y agite. Cuando se reconstituye según las instrucciones, cada frasco contiene 75 mg de clindamicina cada 5 ml.

NO refrigerar; cuando se enfría, el producto puede espesarse y ser difícil de verter. Es estable durante 2 semanas a temperatura ambiente.

4

excesivo de organismos no sensibles, particularmente levaduras. En caso de sobreinfecciones, se deben tomar las medidas apropiadas según lo indique la situación clínica.

La modificación de la dosis de clindamicina puede no ser necesaria en pacientes con enfermedad renal. En pacientes con enfermedad hepática de moderada a severa, se ha observado una prolongación de la vida media de la clindamicina. Sin embargo, se postuló a partir de estudios que cuando se administra cada ocho horas, la acumulación rara vez debería ocurrir. Por lo tanto, puede que no sea necesario modificar la dosis en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, se deben realizar determinaciones periódicas de enzimas hepáticas cuando se trate a pacientes con enfermedad hepática severa.

La prescripción de **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o una indicación profiláctica es poco probable que brinde beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Información para pacientes.

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluido **RESBIOTIC PEDIÁTRICO**, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común que se sientan mejor al comienzo de la terapia, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica. Omitir dosis o no completar el curso completo de la terapia puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con **RESBIOTIC PEDIÁTRICO** u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema común causado por los antibióticos que generalmente termina cuando se suspende el antibiótico. A veces, después de comenzar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben comunicarse con su médico lo antes posible.

Pruebas de laboratorio

Durante la terapia prolongada, se deben realizar pruebas periódicas de función hepática y renal y hemogramas.

Interacciones medicamentosas

Se ha demostrado que la clindamicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes.

La clindamicina se metaboliza predominantemente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP3A5, al principal metabolito sulfóxido de clindamicina y al metabolito menor N-desmetilclindamicina. Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 y CYP3A5 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de clindamicina y los inductores de estas isoenzimas pueden reducir las concentraciones plasmáticas de clindamicina. En presencia de inhibidores fuertes de CYP3A4, controle las reacciones adversas. En presencia de inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, controle la pérdida de eficacia.

Los estudios *in vitro* indican que la clindamicina no inhibe CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP2D6 y solo inhibe moderadamente CYP3A4.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con clindamicina para

6

nos parecidos al síndrome de Stevens-Johnson, shock anafiláctico, reacción anafiláctica e hipersensibilidad.

Piel y membranas mucosas: Se han informado prurito, vaginitis, angioedema y casos raros de dermatitis exfoliativa.

Higado: Se han observado ictericia y anomalías en las pruebas de función hepática durante el tratamiento con clindamicina.

Renal: Aunque no se ha establecido una relación directa de clindamicina con el daño renal, se ha observado disfunción renal evidencia por azotemia, oliguria y/o proteinuria.

Hematopoyética: Se han informado neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia. Se han realizado informes de agranulocitosis y trombocitopenia. No se pudo establecer una relación etiológica directa con la terapia con clindamicina concurrente en ninguno de los anteriores.

Sistema inmunológico: Se han notificado casos de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Musculosquelético: Se han informado casos de poliartritis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se observó una mortalidad significativa en ratones con una dosis intravenosa de 855 mg/kg y en ratas con 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 / 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

PRESENTACIÓN

Envase con 1 frasco conteniendo granulado para preparar 100 ml de solución oral con vaso dosificador.

Fecha de última revisión: enero de 2023.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar desde 15°C hasta 25°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

- La solución preparada se conserva durante 14 días en su envase original a temperatura ambiente.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.



Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli - Farmacéutico, ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN, Certificado N° 59.819 - Laboratorios CASASCO S.A.I.C. Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-5571-01 / D5906 / Act. 04/2023

CASASCO

8