REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clindamicină hameln 150 mg/ml soluţie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține clindamicină 150 mg sub formă de fosfat de clindamicină.

Fiecare fiolă cu 2 ml soluţie conține clindamicină 300 mg sub formă de fosfat de clindamicină.

Fiecare fiolă cu 4 ml soluţie conține clindamicină 600 mg sub formă de fosfat de clindamicină.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare ml de soluţie conţine alcool benzilic 9 mg – vezi pct. 4.4.
Fiecare ml de soluţie conţine sodiu până la 8,6 mg – vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă/perfuzabilă

Medicamentul este o soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie, fără particule vizibile.
pH 5,5 – 7,0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Clindamicină hameln este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții severe cauzate de microorganisme sensibile (vezi pct. 5.1) la adulți și copii cu vârsta mai mare de 4 săptămâni:

- Infecţii osteo-articulare;
- Sinuzită cronică;
- Infecţii ale tractului respirator inferior;
- Infecţii complicate intra-abdominale;
- Infecţii pelvine şi infecţii genitale la femei;
- Infecţii complicate la nivelul pielii şi ţesuturilor moi.

Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a agenţilor antibacterieni.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi şi adolescenţi cu vârsta mai mare de 12 ani

Pentru tratamentul infecţiilor severe 1800 până la 2700 mg clindamicină zilnic, echivalent cu 12 până la 18 ml Clindamicină hameln administrate fracţionat în 2 până la 4 doze egale, de obicei administrată în asociere cu un antibiotic cu acţiune asupra bacteriilor aerobe gram-negative, în special în cazurile de

- Infecţii intra-abdominale (cum ar fi peritonită şi abcese abdominale)
- Infecţii pelvine şi infecţii genitale la femei (cum ar fi bolile inflamatorii pelvine, endometrită, infecţii perivaginale, abcese tubo-ovariene, salpingită şi celulită pelvină)
- Infecţii pulmonare polimicrobiene suspectate (ca în pneumonia de aspiraţie, abcesul pulmonar, pneumonia necrozantă şi empiem).

- Pentru tratamentul infecţiilor moderat severe
  - 1200 mg până la 1800 mg clindamicină zilnic, echivalent cu 8 până la 12 ml Clindamicină hameln administrate fracţionat în 3 sau 4 doze egale.

În infecţiile cu risc letal doze de până la 4800 mg/zi au fost administrate.

Nu sunt recomandate doze intramusculare individuale mai mari de 600 mg de clindamicină sau doze de perfuzie intravenoasă mai mari de 1200 mg de clindamicină într-o singură oră.

Alternativ, medicamentul se poate administra sub forma unei singure perfuzii rapide i.v. a primei doze, urmată de perfuzie i.v. continuă.

Copii şi adolescenţi
Clindamicină hameln conţine alcool benzilic prin urmare nu trebuie administrat nou-născuţilor prematur sau la termen, şi trebuie utilizat cu precauţie la copii cu vârsta mai mare de patru săptămâni – vezi pct. 4.4.

Copii cu vârsta de peste 1 lună până la 12 ani
În funcție de gravitatea infecției; se recomandă 20-40 mg/kg/zi fracţionat în trei sau patru doze egale.

Clindamicină hameln trebuie dozat pe baza greutății corporale totale, indiferent de obezitate (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Timpul de înjumătățire plasmatică, volumul de distribuție și clearance-ul, și gradul de absorbție după administrarea fosfatului de clindamicină nu sunt afectate de vârsta mai înaintată. Analiza datelor din studiile clinice nu a relevat nicio creștere a toxicității care să aibă legătură cu vârsta. Schema de dozare la pacienții vârstnici nu ar trebui să fie influențată, prin urmare, doar pe baza criteriului de vârstă. Vezi pct. 4.4 pentru alți factori care ar trebui luați în considerare.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a clindamicinei este prelungit. De obicei, reducerea dozei nu este necesară dacă Clindamicină hameln se administrează o dată la 8 ore. Cu toate acestea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă trebuie monitorizate concentraţiile plasmatice ale clindamicinei. În funcţie de rezultatele obţinute poate fi necesară reducerea dozei sau mărirea intervalului dintre doze.

Insuficienţă renală
În cazul insuficienţei renale timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este prelungit; cu toate acestea o reducere a dozei în caz de insuficienţă uşoară sau moderată a funcţiei renale nu este necesară. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau anurie trebuie monitorizate concentraţiile plasmatice. În funcţie de rezultatele obţinute poate deveni necesară reducerea dozei sau mărirea intervalului dintre doze de 8 sau chiar 12 ore.

Doze în caz de hemodializă
Clindamicina nu este hemodializabilă. Prin urmare, nu sunt necesare doze suplimentare, nici înainte nici după hemodializă.

<u>Durata administrării</u>

În caz de infecții dovedite sau chiar suspectate cu streptococi β-hemolitici, tratamentul cu clindamicină trebuie continuat timp de cel puțin 10 zile pentru a preveni febra reumatică sau glomerulonefrita ce pot apărea.

Clindamicină hameln nu trebuie utilizat mai mult de o săptămână la copiii cu vârsta sub 3 ani, din cauza riscului crescut de acumulare a alcoolului benzilic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare
Pentru injecție intramusculară sau perfuzie intravenoasă după diluare.

Acest medicament NU TREBUIE administrat ca injecție intravenoasă în bolus, deoarece injecția rapidă intravenoasă de clindamicină nediluată poate duce la stop cardiac (vezi pct. 4.4).

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare și, de asemenea, după diluare. Produsul nu trebuie utilizat dacă conține particule sau în caz de colorare puternică a soluției.
Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule vizibile.

Perfuzie intravenoasă
Pentru utilizare prin perfuzie intravenoasă, acest medicament trebuie diluat. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Pentru o singură perfuzie nu trebuie administrat mai mult de 1200 mg clindamicină pe oră. Concentrația de clindamicină nu trebuie să depășească 18 mg/ml, iar rata de perfuzare nu trebuie să depășească 30 mg/min.

Doză:	Diluant:	Timpul de perfuzare minim:
300 mg	50 ml	10 minute
600 mg	50 ml	20 minute
900 mg	50-100 ml	30 minute
1200 mg	100 ml	40 minute

Injecție intramusculară
Pentru utilizare prin injecție intramusculară, acest medicament trebuie utilizat nediluat. Nu sunt recomandate doze individuale intramusculare mai mari de 600 mg clindamicină.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la clindamicină sau la lincomicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Reacții adverse cutanate severe
La administrarea tratamentului cu clindamicină au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (SCAR), incluzând reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), cu risc vital sau letală. La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacinei trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă la utilizarea clindamicinei pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi DRESS, SSJ, NET sau PEGA, tratamentul cu clindamicină nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment (vezi pct. 4.3 şi 4.8).

Se recomandă precauţie la pacienţii cu:
- insuficiență hepatică și renală (vezi pct. 4.2);
- tulburări de transmisie neuromusculară (miastenia gravis, boala Parkinson, etc.), precum și antecedente de tulburări gastro-intestinale (de exemplu, inflamații ale colonului avute în trecut);

- boli atopice.

Hipersensibilitate
Reacții alergice severe pot să apară chiar și după prima administrare. În acest caz, tratamentul cu Clindamicină hameln trebuie întrerupt imediat și trebuie implementate măsurile standard de urgență.

Afecțiunile renale acute
Afecțiunile renale acute, inclusiv insuficienţa renală acută, au fost raportate rar. La pacienții care au disfuncție renală preexistentă sau care utilizează concomitent medicamente nefrotoxice, trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Tulburări gastrointestinale
Diareea asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) a fost raportată în cazul utilizării a aproape tuturor antibioticelor, inclusiv clindamicina. Gravitatea este variabilă, de la o formă uşoară de diaree până la colită fatală. Tratamentul cu antibiotice modifică flora normală a colonului determinând suprapopularea acestuia cu *Clostridioides difficile*. Cazuri de colită au fost raportate în timpul administrării de clindamicină sau chiar după două sau trei săptămâni de la administrare. Este posibil ca boala să aibă o evoluție mai severă la pacienții de vârstă mai înaintată sau la pacienții debilitați.

Clostridioides difficile produce toxine A şi B care contribuie la apariţia DACD și reprezintă cauza principală a „colitei asociate cu administrarea de antibiotice”.
Tulpinile de *Clostridioides difficile* hipertoxino-secretoare duc la creşterea morbidităţii şi mortalităţii, din moment ce aceste infecţii pot fi rezistente la tratamentul cu antibiotice şi pot impune efectuarea colectomiei.
DACD trebuie avută în vedere pentru toţi pacienţii care se prezintă cu diaree în urma utilizării de antibiotice. Aceasta poate evolua către colită, inclusiv colită pseudomembranoasă (pct. 4.8), cu gravitate variabilă, de la forme uşoare până la forme fatale.
În acest caz, este necesară examinarea atentă a antecedentelor medicale deoarece există raportări conform cărora DACD s-a manifestat la peste două luni după administrarea antibioticelor.
În cazul în care este suspectat sau confirmat diagnosticul diareei asociate cu administrarea de antibiotice sau al colitei asociate cu administrarea de antibiotice, tratamentul cu antibiotice, inclusiv clindamicină, trebuie întrerupt imediat şi trebuie luate imediat măsuri terapeutice. Se recomandă prudență atunci când se prescrie Clindamicină hameln pacienţilor cu antecedente de boli gastro-intestinale, în special colită.
În această situaţie, este contraindicată administrarea de medicamente care inhibă peristaltismul.

Meningită
Clindamicină hameln nu este adecvat pentru tratamentul meningitei, deoarece concentrația de antibiotic obținută în lichidul cefalo-rahidian este insuficientă.

Monitorizare
La pacienții cu tratament de lungă durată (tratament pe o perioada mai lungă de 10 zile), trebuie monitorizate la intervale regulate hemograma, precum și funcția hepatică și renală.

Suprainfecția și creșterea excesivă
Administrarea repetată și pe termen lung a Clindamicină hameln poate duce la o suprainfecție și/sau colonizare cu agenți patogeni rezistenți sau drojdii pe piele și membranele mucoase.

Alergii încrucişate
În anumite circumstanțe, terapia cu clindamicină poate fi o formă alternativă de tratament la pacienții cu alergie la penicilină (hipersensibilitate la penicilină). Nu s-au raportat alergii încrucișate între clindamicină și penicilină și, pe baza diferențelor structurale dintre substanțe, acest lucru nu este de așteptat. Cu toate acestea, există informații despre cazuri individuale de anafilaxie (hipersensibilitate) la clindamicină la persoanele cu o alergie deja existentă la penicilină. Acest lucru trebuie luat în considerare în cursul tratamentului cu clindamicină la pacienții cu alergie la penicilină.

Injecția intravenoasă rapidă poate avea un efect grav asupra inimii (vezi pct. 4.8) și trebuie evitată.

Alcool benzilic
Acest medicament conține alcool benzilic 9mg/ml cu rol de conservant. Administrarea intravenoasă a conservantului alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la pacienţii pediatrici inclusiv la nou născuți, caracterizate prin depresie a sistemului nervos central, acidoză metabolică, dificultate la respiraţie (gasping), insuficiență cardiovasculară și anomalii hematologice („sindrom gasping"). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitate. Copiii născuţi prematur și cu greutate mică la naștere pot fi mai predispuşi în a dezvolta intoxicaţii. Prin urmare, medicamentul nu trebuie administrat nou-născuților (cu vârsta de până la 4 săptămâni), cu excepția cazului în care acest lucru este considerat strict necesar.
Alcoolul benzilic poate cauza reacţii alergice.

Din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică) datorită acidului benzoic (un metabolit al alcoolului benzilic), acest produs nu trebuie utilizat mai mult de o săptămână la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani). Cantități mari de alcool benzilic se pot acumula în organism și pot provoca efecte nedorite (numite „acidoză metabolică"). Acest lucru trebuie luat în considerare la femeile gravide și care alăptează.
Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Sodiu
Acest medicament conţine un maxim de 8,6 mg sodiu per 1 ml soluţie.
2 ml: Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per fiola de 2 ml, adică practic "nu conţine sodiu".
4 ml: Acest medicament conține până la 34,4 mg sodiu per fiola de 4 ml echivalent cu 1,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Agenţi blocanţi neuromusculari
Datorită proprietăţilor ei de blocant neuromuscular, clindamicina poate potenţa efectul miorelaxantelor. Ca urmare, în timpul intervenției chirurgicale pot apărea incidente neașteptate care pun viața în pericol. De aceea, Clindamicină hameln trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care primesc astfel de medicamente.

Antagonişti ai vitaminei K
La pacienţii trataţi cu clindamicină în asociere cu antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarină, acenocumarol şi fluindionă) au fost raportate creşteri ale valorilor testelor de coagulare (PT/INR) şi/sau hemoragii. De aceea, testele de coagulare trebuie monitorizate frecvent la pacienţii aflaţi în tratament cu antagonişti ai vitaminei K.

Antagonismul eritromicinei
In vitro, s-a demonstrat antagonism între clindamicină și eritromicină. Din cauza potențialelor implicații clinice ale acestui efect antagonist, utilizarea concomitentă a ambelor antibiotice trebuie evitată dacă este posibil.

Rezistenţă încrucişată (vezi pct. 5.1)
Există rezistenţă încrucişată între clindamicină şi eritromicină.
Există rezistenţă încrucişată a germenilor la clindamicină şi lincomicină.

Inductorii şi inhibitorii CYP3A4 şi CYP3A5
Clindamicina este metabolizată în principal de citocromul CYP3A4 şi într-o mai mică măsură de citocromul CYP3A5, în metabolitul major sulfoxid de clindamicină şi metabolitul minor N-desmetil-clindamicină. Prin urmare, inhibitorii CYP3A4 și CYP3A5 pot crește concentrațiile plasmatice de clindamicină. Câteva exemple de inhibitori puternici ai CYP3A4 sunt itraconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir și cobicistat. Se recomandă prudență dacă clindamicina este utilizată

împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Inductorii acestor enzime pot crește clearance-ul clindamicinei, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice. Într-un studiu prospectiv cu clindamicină administrată pe cale orală, concentrațiile minime de clindamicină au scăzut cu 80% atunci când a fost administrată concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4. Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării pierderii eficacităţii tratamentului dacă clindamicina este utilizată în asociere cu inductori puternici de CYP3A4 precum rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital.

Studiile *in vitro* indică faptul că clindamicina nu inhibă CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 sau CYP2D6. Drept urmare, sunt puţin probabile interacțiunile cu importanţă clinică între clindamicină și medicamentele administrate concomitent metabolizate de aceste enzime CYP. Pe baza datelor *in vitro*, clindamicina administrată oral poate inhiba CYP3A4 la nivel intestinal, dar efecte relevante clinic ale clindamicinei administrate parenteral asupra medicamentelor metabolizate de CYP3A4 administrate concomitent sunt improbabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat nicio dovadă a afectării fertilității sau a afectării fătului datorită clindamicinei administrate oral şi subcutanat, cu excepția dozelor care au cauzat toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Studiile privind funcţia de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul uman.

La om, clindamicina traversează placenta. După administrarea repetată a medicamentului, concentraţiile atinse în lichidul amniotic au fost de aproximativ 30% faţă de cele atinse în sângele mamei.
În studiile clinice, administrarea sistemică de clindamicină la femeile gravide în al doilea și al treilea trimestru nu a fost asociată cu o incidență crescută a anomaliilor congenitale. Nu există studii adecvate și bine controlate la gravide în primul trimestru.
Clindamicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Clindamicină hameln conține alcool benzilic cu rol de conservant. Alcoolul benzilic poate traversa placenta (vezi pct. 4.4.)

Alăptarea
Clindamicina se excretă în laptele matern uman. Datorită riscului potențial de apariție a evenimentelor adverse grave la sugarii alăptaţi, ca urmare a expunerii la clindamicină prin laptele matern și a riscului suplimentar de acumulare a alcoolului benzilic și a toxicității acestuia (acidoză metabolică), Clindamicină hameln nu trebuie administrat femeilor care alăptează decât dacă este strict necesar (vezi pct. 4.4).

Clindamicina poate afecta flora gastro-intestinală a unui sugar și poate provoca diaree, colonizarea cu fungi a membranelor mucoase (candidoză) sau rareori prezența sângelui în scaun poate indica o posibilă colită asociată cu administrarea de antibiotice sau poate determina o sensibilizare. În cazul în care ar fi necesar ca unei mame care alăptează să i se administreze tratament intravenos cu clindamicină, o alternativă terapeutică ar trebui luată în considerare în conformitate cu strategiile antimicrobiane adoptate la nivel local. Dacă tratamentul cu clindamicină este considerat necesar, sugarul trebuie monitorizat cu atenţie pentru a urmări posibila dezvoltare a diareei.

Clindamicină hameln conține alcool benzilic cu rol de conservant (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea
Testele de fertilitate la șobolani cărora li s-a administrat clindamicină pe cale orală nu au evidențiat tulburări de fertilitate sau efecte asupra capacității de împerechere. Nu există date privind influența clindamicinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Clindamicina nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate reacții adverse precum amețeală, somnolență și dureri de cap, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacţiile adverse care au fost observate în cursul studiilor clinice şi al monitorizării după punerea pe piaţă şi sunt prezentate în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă.
În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente** (≥1/10)	**Frecvente** (≥ 1/100 şi < 1/10)	**Mai puţin frecvente** (≥1/1,000 < 1/100)	**Rare** (≥ 1/10000 şi < 1/1000)	**Foarte rare** (< 1/10000)	**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecţii şi infestări		Colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea de antibiotic*[#]				Colită cu *Clostridioides difficile**, infecţii vaginale[*]
Tulburări hematologice şi limfatice			Granulocitopenie			Agranulocitoză[*], neutropenie[*], trombocitopenie[*], leucopenie[*], eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar				Febră medicamentoasă, reacţii de hipersensibilitate la alcool benzilic (“sindrom gasping”)	Reacţie anafilactică[*,#]	Şoc anafilactic[*], reacţii anafilactoide, hipersensibilitate[*]
Tulburări ale sistemului nervos			Disgeuzie, bloc neuromuscular			Somnolenţă, ameţeli, cefalee, parosmie
Tulburări cardiace			Stop cardio-respirator[§]			
Tulburări vasculare		Tromboflebită	Hipotensiune arterială[§]			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală, vărsături, greaţă	Stomatită				
Tulburări hepatobiliare					Hepatită tranzitorie şi icter colestatic	Icter[*]

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupţie cutanată maculopapulară, erupţie cutanată morbiliformă*, urticarie		Necroliză epidermică toxică (TEN*: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS*), angioedem, dermatită exfoliativă, dermatită buloasă*, eritem multiform, prurit, vaginită	Erupţie cutanată şi vezicule (reacţii de hipersensibilitate)	Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS*), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA*)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Poliartrită	
Tulburări renale și ale căilor urinare						Afecțiuni renale acute#
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare			Durere, abces la locul de injectare			Iritaţie la locul de injectare
Investigații diagnostice		Test de evaluare a funcției hepatice anormal				

* Reacţii adverse identificate după punerea pe piaţă
#Vezi pct. 4.4
§Au fost raportate cazuri rare după administrarea intravenoasă prea rapidă (vezi pct. 4.2)

Reacţii adverse asociate cu alcoolul benzylic
Administrare intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave cum ar fi dificultăţi la respiraţie (adică "sindrom gasping") cu evoluţie letală la nou născuți, risc de acumulare şi toxicitate cu acidoză metabolică la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi renală şi la femei care alăptează (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost observate simptome de supradozaj. Hemodializa și dializa peritoneală nu sunt eficace în ceea ce priveşte eliminarea clindamicinei din plasmă. Nu există un antidot specific. Clindamicina se administrează pe cale i.v. prin urmare lavajul gastric nu este util.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, lincosamide, codul ATC: J01FF01.

Mecanism de acţiune
Deşi clindamicina fosfat este inactivă *in vitro*, hidroliza rapidă *in vivo* converteşte acest compus în clindamicina cu activitate antibacteriană.
Similar cu macrolidele cum este eritromicina, clindamicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian şi inhibă sinteza proteinelor. Acţiunea clindamicinei este predominant bacteriostatică, deşi concentraţiile ridicate pot avea un efect uşor bactericid împotriva tulpinilor sensibile.

Efecte farmacodinamice
Eficacitatea este asociată cu raportul dintre aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) al antibioticului nelegat şi CMI pentru agentul patogen (fASC/CIM).

Mecanism de rezistență
Rezistența la clindamicină se poate datora următoarelor mecanisme:
Rezistența la stafilococi și streptococi este adesea bazată pe grupări metil care se leagă tot mai mult de ARNr 23S (așa-numita rezistență MLSB constitutivă), prin care afinitatea de legare a clindamicinei la ribozom este foarte mult redusă.
Majoritatea de *S. aureus* rezistent la meticilină (SARM) prezintă tipul de rezistență MLSB constitutivă și, prin urmare, este rezistent la clindamicină. Infecțiile cauzate de stafilococi rezistenți la macrolide nu ar trebui tratate cu clindamicină, de asemenea nici atunci când sensibilitatea *in vitro* a fost dovedită, deoarece terapia poate duce la o selecție de mutanți cu rezistență MLSB constitutivă.
Tulpinile cu rezistență MLSB constitutivă prezintă rezistență încrucișată completă a clindamicinei cu lincomicină, macrolide (de exemplu azitromicină, claritromicină, eritromicină, roxitromicină, spiramicină) precum și streptogramină B.

Valori critice pentru testarea sensibilității
Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație inhibitoare minimă) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru clindamicină și sunt enumerate aici:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalența rezistenței dobândite
Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și informațiile locale despre rezistență sunt necesare, în special atunci când se tratează infecții severe. Este necesară consiliere de specialitate în cazul în care prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă. În special în cazul infecţiilor severe sau a eşecului terapeutic, se recomandă o diagnosticare microbiologică cu verificarea patogenului şi a sensibilităţii la clindamicină.
Prevalența rezistenței dobândite în Europa pe baza datelor din ultimii 5 ani din proiectele și studiile naționale germane de supraveghere a rezistenței (Z.A.R.S. Aprilie 2023).

Specii frecvent sensibile
Microorganisme gram-pozitiv aerobe
Actinomyces israelii°
Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococci din grupul viridans^ °
Microorganisme anaerobe
Bacteroides spp. (excl. *B. fragilis*)
Clostridium perfringens °
Fusobacterium necrophorum°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Cutibacterium acnes °
Veillonella spp.°
Alte microorganisme
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Mycoplasma hominis°

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme gram-pozitiv aerobe
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (meticilino-rezistent)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Microorganisme anaerobe
Bacteroides fragilis

Specii inerent rezistente
Microorganisme gram-pozitiv aerobe
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Microorganisme gram-negativ aerobe
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Microorganisme anaerobe
Clostridioides difficile
Alte microorganisme
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Nu au fost disponibile date actualizate la publicarea tabelelor. Literatura primară, literatura științifică standard și recomandările terapeutice presupun sensibilitate.
^ Denumire colectivă pentru un grup eterogen de specii de streptococi. Rata de rezistență poate varia în funcție de speciile de streptococi prezenți.
# În secțiile de terapie intensivă rata de rezistență este ≥ 50%.
≈ Cel puțin pe regiune se prezintă rate de rezistență mai mari de 10%.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Fosfatul de clindamicină este un ester hidrosolubil pentru administrare parenterală. Când este administrat parenteral, esterul biologic inactiv al fosfatului de clindamicină este hidrolizat în clindamicină. Ulterior, clindamicina este prezentă în organism ca bază liberă (formă activă). Esterii trebuie consideraţi ca pro-medicamente. După administrarea intravenoasă a 300 mg, concentrația plasmatică medie, după o oră, este de aproximativ 4 până la 6 µg/ml. După administrarea injecției intramusculare de 300 mg, concentraţiile plasmatice maxime, după 3 ore, sunt de aprox. 6 µg/ml.

Distribuţie
Gradul de legare a clindamicinei de proteinele plasmatice este dependent de concentraţie şi se situează în intervalul terapeutic între 40 şi 94%.

Clindamicina trece foarte uşor în ţesuturi, traversează bariera placentară şi se excretă în laptele matern. Difuzia în spaţiul subarahnoidian este insuficientă, chiar şi în cazul unui meninge inflamat. Concentraţii mari sunt atinse în ţesutul osos, lichidul sinovial, lichidul pleural, expectoraţii, şi puroi. Sunt raportate următoarele concentrații serice concomitente ale substanței active: în ţesutul osos 40% (20%-75%), în lichidul sinovial 50%, în lichidul peritoneal 50%, în lichidul pleural 50-90%, în expectoraţii 30-75% şi în puroi 30%.

Metabolizare
Clindamicina se metabolizează în principal în ficat.

Studiile *in vitro* cu microzomi de ficat uman şi intestinali au arătat că clindamicina este oxidată în principal de CYP3A4 şi într-o măsură mai mică de CYP3A5, pentru a forma sulfoxid de clindamicină şi un metabolit minor, N-desmetil-clindamicină.

Timpul de înjumătățire plasmatică al clindamicinei este de aprox. 3 ore la adulți și aprox. 2 ore la copii. În prezența insuficienței renale și a insuficienței hepatice moderate până la severe, timpul de înjumătățire se prelungeşte. Unii metaboliți sunt activi microbiologic (N-demetil și sulfoxid). Medicamentele care acționează la nivel hepatic ca inductori enzimatici scurtează timpul mediu de retenție al clindamicinei în organism.

Eliminare
Clindamicina este eliminată prin materiile fecale la 2/3 și prin urină la 1/3 din doză. Mai puțin de 10% din doză este excretată nemodificată în urină.
Clindamicina nu poate fi dializată.

Pacienți copii și adolescenți obezi cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani și adulți obezi cu vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani
O analiză a datelor farmacocinetice la copii și adolescenți (2 până la 18 ani) și adulți tineri (18 până la 20 de ani) a demonstrat că clearance-ul și volumul de distribuție a clindamicinei, atunci când sunt normalizate la greutatea corporală totală, sunt comparabile între pacienții obezi și cei non-obezi.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu evidenţiază niciun risc special pentru om. Aceste date provin din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției reproductive și dezvoltării. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung la animale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Alcool benzilic (E 1519)

Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Clindamicina nu trebuie administrată amestecată în aceeaşi injecţie cu ampicilină, fenitoină sodică, barbiturice, aminofilină, gluconat de calciu, ceftriaxonă sodică, ciprofloxacină, difenilhidantoină, clorhidrat de idarubicină, sulfat de magneziu și clorhidrat de ranitidină. Administrarea acestui medicament trebuie efectuată separat.

Soluţiile de săruri de clindamicină au un pH scăzut, astfel, în mod rezonabil, poate fi de aşteptat incompatibilitatea cu preparate alcaline sau cu medicamente instabile la pH scăzut.
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole sigilate: 2 ani

Fiole deschise: Produsul trebuie utilizat imediat după deschiderea recipientului.

Soluţia diluată:
Stabilitatea chimică şi fizică în timpul utilizării soluţiilor diluate cu soluţie de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%), soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție Ringer Lactat a fost demonstrată pentru timp de 48 ore la 25°C.
Din punct de vedere microbiologic, odată diluat, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce priveşte timpul şi condiţiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, decât dacă diluarea a fost efectuată în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau diluare vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Fiole din sticlă neutră incoloră de tip I, de 2 ml sau 5 ml conținând 2 ml sau 4 ml soluție.
Mărimi de ambalaj:
2 ml: 5, 10 sau 100 fiole
4 ml: 5, 10 sau 100 fiole

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Pentru utilizarea prin perfuzie intravenoasă, acest medicament **trebuie** diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție de Ringer lactat. Concentrația de clindamicină nu trebuie să depășească 18 mg/ml.

Soluţia trebuie inspectată vizual înaintea administrării şi de asemenea după diluare. Se vor administra doar soluţiile limpezi, fără particule vizibile.
Doar pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germania

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13946/2021/01
13946/2021/02
13946/2021/03
13946/2021/04
13946/2021/05
13946/2021/06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025