REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clindamicină Noridem 150 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare fiolă de 2 ml conține clindamicină 300 mg (sub formă de fosfat).
Fiecare fiolă de 4 ml conține clindamicină 600 mg (sub formă de fosfat).
Fiecare fiolă de 6 ml conține clindamicină 900 mg (sub formă de fosfat).

Excipient(ți):
Fiecare ml de soluție conține până la sodiu 7,72 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă [injectabilă/perfuzabilă]

Soluție limpede și incoloră până la aproape incoloră.

pH: 5,50 – 7,00

Osmolalitate: 760-900 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clindamicină Noridem este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții severe cauzate de microorganisme sensibile la clindamicină la adulți, adolescenți și copii ≥1 lună (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Infecții ale oaselor și articulațiilor
- Sinuzită cronică
- Infecții ale tractului respirator inferior
- Infecții intra-abdominale
- Infecții pelviene și genitale feminine.
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi
- Infecții dentare
- Tratamentul bacteriemiei care apare în asociere sau se suspectează a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus

și

- Tratamentul infecțiilor oportuniste cauzate de *Toxoplasma gondii* și *Pneumocystis jirovecii* la pacienții adulți imunocompromiși.

În cazul infecțiilor aerobe, clindamicina constituie un tratament alternativ dacă alți agenți antibacterieni sunt inactivi sau contraindicați (de exemplu, în caz de alergie la peniciline). În cazul infecțiilor anaerobe, poate fi luat în considerare un tratament cu clindamicină ca agent de primă alegere. În cazul unei infecții polimicrobiene, trebuie să se ia în considerare utilizarea în asociere cu un agent cu activitate adecvată împotriva bacteriilor Gram-negative.

Trebuie să se țină seama de ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

- pentru tratamentul infecțiilor severe: 1800 până la 2700 mg de clindamicină pe zi în două până la patru doze egale, de regulă în asociere cu un antibiotic cu o bună activitate împotriva bacteriilor aerobe Gram-negative.

- sau pentru tratamentul unor infecții mai puțin complicate: 1200 până la 1800 mg de clindamicină pe zi, administrată în trei sau patru doze egale.

În mod normal, doza zilnică maximă pentru adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani este de 2700 mg clindamicină, în două până la patru doze egale. În cazul infecțiilor care pun viața în pericol au fost administrate doze de până la 4800 mg/zi.

Populația pediatrică
Copii (cu vârsta de peste 1 lună și până la 12 ani):
Infecții grave: 15-25 mg/kg/zi în trei sau patru doze egale.

Infecții mai severe: 25-40 mg/kg/zi în trei sau patru doze egale. În cazul infecțiilor severe, se recomandă ca la copii să se administreze nu mai puțin de 300 mg/zi, indiferent de greutatea corporală.

Clindamicina trebuie dozată în funcție de greutatea corporală totală, fără a ține cont de obezitate.

Doza zilnică maximă nu trebuie să o depășească pe cea a adulților.

Pacienți vârstnici:
Timpul de înjumătățire, volumul de distribuție și clearance-ul, precum și gradul de absorbție după administrarea de fosfat de clindamicină nu sunt modificate de vârsta înaintată. Analiza datelor din studiile clinice nu a evidențiat nicio creștere a toxicității în raport cu vârsta. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu funcție hepatică și functie renală normale (în funcție de vârstă). Vezi pct. 4.4 pentru alți factori care trebuie luați în considerare.

Pacienți cu afectare hepatică
La pacienții cu afecțiuni hepatice de grad moderat sau sever, timpul de înjumătățire prin eliminare a clindamicinei este prelungit. În general nu este necesară o reducere a dozei în cazul în care clindamicina este administrată la fiecare 8 ore. Însă, la pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizată concentrația plasmatică a clindamicinei. În funcție de rezultate, această măsură poate necesita o reducere a dozei sau o creștere a intervalelor de dozare.

Pacienți cu insuficiență renală
În prezența unei afecțiuni renale, timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit; însă, în cazul unei afectări ușoare până la moderate a funcției renale nu este necesară o reducere a dozei. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie trebuie monitorizată concentrația plasmatică. În funcție de rezultate, această măsură poate face necesară o reducere a dozei sau o creștere a intervalului de dozare cu 8 sau chiar 12 ore.

Doze în caz de hemodializă
Clindamicina nu poate fi eliminată prin hemodializă. Prin urmare, nu este necesară o doză suplimentară înainte sau după hemodializă.

Durata tratamentului
În caz de infecții dovedite sau chiar suspectate cu streptococi ß-hemolitici, tratamentul cu clindamicină trebuie continuat timp de cel puțin 10 zile pentru a preveni apariția febrei reumatice sau a glomerulonefritei.

Modul de administrare
Clindamicină Noridem se administrează prin injecție intramusculară sau perfuzie intravenoasă. Clindamicină Noridem trebuie diluată înainte de administrarea intravenoasă și trebuie perfuzată timp de cel puțin 10-60 de minute. Concentrația nu trebuie să depășească 18 mg de clindamicină per ml de soluție.
Pentru administrare intramusculară Clindamicină Noridem trebuie utilizată nediluată.

Nu se recomandă injecții intramusculare (IM) unice mai mari de 600 mg și nici administrarea a mai mult de 1,2 g într-o singură perfuzie de o oră.

Alternativ, medicamentul poate fi administrat sub forma unei singure perfuzii rapide a primei doze, urmată de o perfuzie intravenoasă (IV) continuă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la lincomicină ori la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate
La pacienții care au primit tratament cu clindamicină au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv reacții cutanate severe, cum ar fi reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (TEN) și pustuloză exantematică generalizată acută (AGEP). Dacă apare o hipersensibilitate sau o reacție cutanată severă, administrarea clindamicinei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament adecvat (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Alergie
Pot apărea reacții alergice severe chiar și după prima aplicare. În acest caz, tratamentul cu clindamicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsurile standard de urgență corespunzătoare.

În anumite circumstanțe, terapia cu clindamicină poate fi o formă alternativă de tratament la pacienții cu alergie la penicilină (hipersensibilitate la penicilină). Nu au fost raportate cazuri de alergii încrucișate între clindamicină și penicilină iar, pe baza diferențelor structurale dintre substanțe, acest lucru nu este de așteptat. Cu toate acestea, în cazuri individuale, există informații privind anafilaxia (hipersensibilitate) față de clindamicină la persoanele cu o alergie deja existentă la penicilină. Acest lucru trebuie luat în considerare în cursul unui tratament cu clindamicină la pacienții cu alergie la penicilină.

Colită
Clindamicina trebuie utilizată numai în tratamentul infecțiilor grave. Atunci când ia în considerare utilizarea clindamicinei, medicul trebuie să țină seama de tipul de infecție și de pericolul potențial de apariție a diareei, deoarece au fost raportate cazuri de colită în timpul sau chiar la două sau trei

săptămâni după administrarea de clindamicină. Este probabil ca boala să urmeze o evoluție mai severă la pacienții mai în vârstă sau la pacienții care sunt slăbiți.

În cazul utilizării aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv a clindamicinei, a fost raportată apariția diareei asociate cu *Clostridioides difficile* (CDAD). Aceasta variază de la diaree ușoară la colită letală.
Tratamentul cu medicamente antibacteriene modifică flora normală a colonului, ceea ce duce la creșterea excesivă a *C. difficile*. *C. difficile* produce toxinele A și B care contribuie la dezvoltarea CDAD și este o cauză principală a "colitei asociate cu antibiotice".

Tulpinile hipervirulente de *C. difficile* sunt asociate cu o morbiditate și o mortalitate crescute, deoarece astfel de infecții pot fi rezistente la terapia cu antibiotice și pot necesita colectomie.

Este important să se ia în considerare diagnosticul de CDAD la pacienții care prezintă diaree în urma administrării de medicamente antibacteriene.
În acest caz, trebuie efectuată o anamneză atentă, deoarece un CDAD poate apărea la până la două luni după terapia cu antibiotice.
În cazul în care se suspectează sau se confirmă diareea asociată cu antibiotice sau colita asociată cu antibiotice, tratamentul în curs cu agenți antibacterieni, inclusiv clindamicina, trebuie întrerupt și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

Măsuri de precauție
Trebuie să se manifeste prudență la pacienții cu

- alterare a funcției hepatice și/sau renale (vezi pct. 4.2),
- tulburări ale transmisiei neuromusculare (miastenia gravis, boala Parkinson etc.), precum și
- antecedente de afecțiuni gastrointestinale (de exemplu, inflamații anterioare ale colonului).
- afecțiuni atopice.

Injecție în bolus
Injectarea intravenoasă rapidă poate avea un efect grav asupra inimii (vezi pct. 4.8) și trebuie evitată.

Teste de laborator în timpul tratamentului
La sugarii cu vârsta mai mică de un an și în tratamentul de lungă durată (tratament mai mult de 10 zile), hemograma, precum și funcția hepatică și renală trebuie monitorizate la intervale regulate.

Afecțiuni renale acute
Rareori au fost raportate afecțiuni renale acute, inclusiv insuficiență renală acută. La pacienții care suferă de disfuncție renală preexistentă sau care iau concomitent medicamente nefrotoxice, trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Infecții nesensibile
Aplicarea pe termen lung și repetată a clindamicinei poate duce la o suprainfecție și/sau colonizare cu agenți patogeni sau drojdii rezistente la nivelul pielii și al membranelor mucoase.
Clindamicina nu trebuie utilizată în cazul infecțiilor acute ale tractului respirator, dacă acestea sunt cauzate de virusuri.
Clindamicina nu este adecvată pentru tratamentul meningitei, deoarece concentrația de antibiotic obținută în lichidul cefalorahidian este insuficientă.

Populația pediatrică
Nu au fost stabilite siguranța și dozajul adecvat la sugarii cu vârsta mai mică de o lună.

Excipienți
Acest medicament conține până la 7,72 mg sodiu per ml, echivalent cu 0,39 % din doza zilnică maximă de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antagoniști ai vitaminei K
La pacienții tratați cu clindamicină în asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocumarol și fluindionă) au fost raportate valori crescute ale testelor de coagulare (PT/INR) și/sau sângerări. Prin urmare, la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K trebuie monitorizate frecvent testele de coagulare.

Eritromicină
Pe cât posibil, clindamicina nu trebuie combinată cu eritromicina, deoarece *in vitro* a fost observat un efect antagonist al acțiunii antibacteriene.

Lincomicină
Există o rezistență încrucișată a agenților patogeni față de clindamicină și lincomicină.

Agenți de blocare neuromusculară
Datorită proprietăților sale de blocare neuromusculară, clindamicina poate potența efectul relaxantelor musculare. Din acest motiv, în timpul operației pot apărea incidente neașteptate, care pun viața în pericol.

Clindamicina este metabolizată predominant de CYP3A4 și, într-o măsură mai mică, de CYP3A5, în metabolitul major clindamicină sulfoxid și metabolitul minor N-desmetilclindamicină. Prin urmare, inhibitorii de CYP3A4 și CYP3A5 pot crește concentrațiile plasmatice ale clindamicinei. Câteva exemple de inhibitori puternici ai CYP3A4 sunt itraconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina, ritonavirul și cobicistatul. Se recomandă prudență în cazul în care clindamicina este utilizată împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Agenții inductori ai acestor enzime pot crește clearance-ul clindamicinei, ceea ce duce la scăderea concentrațiilor plasmatice. Într-un studiu de prospectare cu clindamicină administrată pe cale orală, concentrațiile minime ale clindamicinei au scăzut cu 80% atunci când a fost administrată concomitent cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4. În cazul în care clindamicina este utilizată împreună cu inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi rifampicina, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoina sau fenobarbitalul, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru o eficacitate redusă a tratamentului.

Studiile *in vitro* indică faptul că clindamicina nu inhibă CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 sau CYP2D6. Prin urmare, sunt puțin probabile interacțiuni importante din punct de vedere clinic între clindamicină și medicamentele co-administrate metabolizate de aceste enzime CYP. Pe baza datelor in vitro, clindamicina administrată pe cale orală poate inhiba CYP3A4 intestinal, dar efectele relevante din punct de vedere clinic ale clindamicinei administrate parenteral asupra medicamentelor administrate concomitent și metabolizate de CYP3A4 sunt puțin probabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un studiu amplu asupra femeilor însărcinate, în care au fost examinați aproximativ 650 de nou-născuți expuși în primul trimestru de sarcină, nu a arătat nicio creștere a ratei malformațiilor. Cu toate acestea, nu există date adecvate cu privire la siguranța clindamicinei în sarcină.

În studiile clinice efectuate la femeile gravide, administrarea sistemică de clindamicină în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a fost asociată cu o frecvență crescută a anomaliilor congenitale. Nu există studii adecvate și bine controlate în cazul femeilor gravide în primul trimestru de sarcină.

Clindamicina trece prin placentă. Se presupune că o concentrație cu efect terapeutic poate fi întâlnită la făt.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare / fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Clindamicină Noridem trebuie administrată numai atunci când nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament.

Alăptarea
Clindamicina se excretă în laptele uman, există un risc de apariție a efectelor la nou-născuții/copii alăptați de femeile tratate. Aceste efecte sunt un risc de sensibilizare, erupții cutanate, diaree, sânge în scaun și colonizare cu drojdie. Clindamicină Noridem nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea
Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității. Nu există date cu privire la influența clindamicinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clindamicină Noridem are o influență ușoară până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Efectele nedorite, cum ar fi amețeala, somnolența și durerile de cap, pot restrânge capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazuri izolate au fost observate efecte nedorite (de exemplu, șoc anafilactic) (vezi pct. 4.8.) care i-au făcut pe pacienți incapabili să participe activ la traficul rutier sau să opereze utilaje și să lucreze fără măsuri de precauție adecvate ca urmare a instabilității.

4.8 Reacții adverse

a) Tabel recapitulativ al reacţiilor adverse

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse identificate în urma experienței din studiile clinice și a supravegherii după punerea pe piață, pe clase de organe de sistem și frecvență.

Gruparea pe grupe de frecvență se definește folosind următoarea convenție:
Foarte comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100 până la < 1/10)
Puțin comune (≥1/1,000 până la < 1/100)
Rare (≥ 1/10,000 până la < 1/1.000)
Foarte rare (<1/10.000)
Necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Sistem Organ Clasă	**Foarte comune**	**Comune**	**Puțin comune**	**Rare**	**Foarte rare**	**Necunoscute**
Infecții și infestări		colita pseudomembranoasă*#				Colită provocată de *Clostridioides difficile**, infecție vaginală*
Tulburări ale sistemului limfatic și sanguin		Agranulocitoză*, neutropenie*, trombocitopenie*, leucopenie*, eozinofilie,				

Tulburări ale sistemului imunitar				febră medicamentoasă	reacție anafilactică *,#	șoc anafilactic*, reacție anafilactoidă *, hipersensibilitate*
Tulburări ale sistemului nervos			disgeuzie, efect de blocare neuromusculară			cefalee, somnolență, amețeli
Tulburări cardiace			stop cardio-respirator§			
Tulburări vasculare		tromboflebită	Hipotensiune arterială§			
Tulburări gastrointestinale	diaree, dureri abdominale, vărsături, greață					
Tulburări hepatobiliare					hepatită tranzitorie cu icter colestatic	icter*
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat		exantem maculopapular, exantem morbiliform*, urticarie		necroliză epidermică toxică (TEN)*, sindrom Stevens Johnson (SJS)*, sindrom Lyell, angioedem*, dermatită exfoliativă*, dermatită buloasă *, eritem polimorf *, prurit, vaginită	erupție cutanată și formare de vezicule (reacție de hipersensibilitate)	reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptomatologie sistemică (DRESS)*, pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Poliartrită	

Tulburări renale și urinare						Afecțiuni renale acute[#]
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare			durere, abces la locul injectării			iritarea locului de injectare[*]
Investigații		Testul funcției hepatice anormal				

[*] Reacţii adverse identificate în urma experienței postcomercializare
[#] vezi pct. 4.4
[§] Au fost raportate cazuri rare în urma administrării intravenoase prea rapide (vezi pct. 4.2).

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

Nu s-au observat încă simptome de supradozaj. Hemodializa și dializa peritoneală sunt ineficiente. Nu se cunoaște un antidot specific. Clindamicină Noridem se administrează pe cale i.m. sau i.v., prin urmare lavajul gastric nu este util.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic; Lincozamide, codul ATC: J01FF01

Mecanismul de acțiune
Clindamicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian și inhibă sinteza proteinelor. Clindamicina are o acțiune predominant bacteriostatică.

Efecte farmacodinamice
Eficacitatea depinde, în principiu, de perioada de timp în care nivelul agentului este peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a agentului patogen.

Mecanism(e) de rezistență
Rezistența la clindamicină se poate datora următoarelor mecanisme:
Rezistența la stafilococi și streptococi se bazează adesea pe grupările metil care se leagă din ce în ce mai mult la ARNr 23S (așa-numita rezistență MLSB constitutivă), în care afinitatea de legare a clindamicinei la ribozom este foarte redusă.

Majoritatea *S. aureus*-urilor rezistente la meticilină (MRSA) prezintă tipul de rezistență constitutivă MLSB și, prin urmare, sunt rezistente la clindamicină. Infecțiile cauzate de stafilococi rezistenți la macrolide nu trebuie tratate cu clindamicină, nici atunci când a fost dovedită sensibilitatea *in vitro,* deoarece terapia poate duce la selectarea unor mutanți cu rezistență constitutivă la MLSB. Tulpinile cu rezistență constitutivă la MLSB prezintă o rezistență încrucișată completă la clindamicină cu lincomicină, la macrolide (de exemplu, azitromicină, claritromicină, eritromicină, roxitromicină, spiramicină), precum și la streptogramină B.

Puncte cheie
Pentru testarea clindamicinei se utilizează serii de diluții comune. Au fost definite următoarele concentrații minime inhibitorii pentru germenii sensibili și rezistenți:
EUCAST (versiunea 13.0, valabilă din 01-01-2023)

Puncte clinice cheie

Patogen	Sensibil	Rezistent
Staphylococcus spp.[1]	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus (grupele A, B, C, G) [1, 2]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae [3]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococi din grupa Viridans[4]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Bacteroides spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Prevotella spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Clostridium perfringens	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Cutibacterium acnes	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Corynebacterium spp.[5]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

[1] Rezistența inductibilă la clindamicină poate fi detectată prin antagonizarea activității clindamicinei cu un agent macrolid. Dacă nu este detectată, se raportează ca fiind sensibil. Dacă este detectată, se raportează ca rezistentă și se ia în considerare adăugarea acestui comentariu la raport: "Clindamicina poate fi utilizată în continuare pentru tratamentul pe termen scurt al infecțiilor mai puțin grave ale pielii și țesuturilor moi, deoarece este puțin probabil ca rezistența constitutivă să se dezvolte în timpul unui astfel de tratament".
[2] Nu se cunoaște importanța clinică a rezistenței inductibile la clindamicină în tratamentul combinat al infecțiilor severe cu S. pyogenes.
[3] Rezistența inductibilă la clindamicină poate fi detectată prin antagonizarea activității clindamicinei cu un medicament de tip macrolid. Dacă nu este detectată, se raportează ca fiind sensibil. Dacă este detectată, se raportează ca rezistentă.
[4] Rezistența inductibilă la clindamicină poate fi detectată prin antagonizarea activității clindamicinei cu un agent macrolid. Dacă nu este detectată, se raportează ca fiind testată în conformitate cu punctele clinice cheie. Dacă este detectată, se raportează ca rezistentă.
[5] Rezistența inductibilă la clindamicină poate apărea la Corynebacteria. Aceasta poate fi detectată prin antagonizarea activității clindamicinei cu un agent macrolid. Nu se cunoaște semnificația clinică. În prezent nu există nicio recomandare de testare.

Prevalența rezistenței dobândite
Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru anumite specii, fiind de dorit să se dispună de informații locale privind rezistența, în special atunci când se tratează infecții severe. După caz, ar trebui să se solicite avizul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului cel puțin în anumite tipuri de infecții este îndoielnică. În special în cazul infecțiilor severe sau al eșecului terapiei se recomandă diagnosticul microbiologic cu verificarea agentului patogen și a sensibilității acestuia la clindamicină.

Specii sensibile în mod obișnuit
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
*Streptococi din grupul "viridans"°^*
Microorganisme anaerobe
Actinomyces israelii°
Bacteroides spp.° (excl. B. fragilis)

Clostridium perfringens °
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Prevotella spp.
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp.°
Alte microorganisme
Chlamydia trachomatis°
Chlamydia pneumoniae°
Gardnerella vaginalis°
Mycoplasma hominis°
Pneumocystis jirovecii
Toxoplasma gondii

Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (rezistent la meticilină)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Microorganisme aerobe Gram-negative
Moraxella catarrhalis$
Microorganisme anaerobe
Bacteroides fragilis

Organisme rezistente în mod inerent
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Microorganisme aerobe Gram-negative
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Microorganisme anaerobe
Clostridioides difficile
Alte microorganisme
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° La data publicării tabelelor nu erau disponibile date actualizate. Literatura primară, literatura științifică standard și recomandările terapeutice prezumă sensibilitatea.
$ Sensibilitatea inerentă a majorității izolatelor arată o rezistență intermediară.
+ Cel puțin o regiune prezintă rate de rezistență mai mari de 50%.
^ Denumire colectivă pentru un grup eterogen de specii de streptococi. Rata de rezistență poate varia în funcție de speciile de streptococi prezente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Trebuie să se facă diferența numai între derivații de clindamicină utilizați până la momentul absorbției și al scindării esterilor. Ulterior, clindamicina există în organism ca bază liberă (formă activă). Esterii ar trebui să fie considerați ca fiind precursori de medicamente. Fosfatul de clindamicină este un ester solubil în apă pentru aplicare parenterală. După injectarea intramusculară a 300 mg, concentrațiile serice maxime după 3 ore sunt de aproximativ 6 micrograme/ml, în urma aplicării intravenoase a 300 mg, concentrațiile serice medii după o oră sunt de aproximativ 4 până la 6 micrograme/ml.

Distribuție
Gradul de legare a clindamicinei la proteinele plasmatice este dependent de concentrație și se situează în intervalul terapeutic cuprins între 40 și 94 %.

Clindamicina se distribuie cu ușurință în țesuturi, trece prin bariera placentară și se distribuie în laptele matern. Chiar dacă meningele este inflamat, difuzarea în spațiul subarahnoidian este inadecvată. Se ating concentrații ridicate în țesutul osos, lichidul sinovial, lichidul peritoneal, lichidul pleural, expectorații și puroi. Sunt raportate următoarele concentrații serice concomitente de substanță activă: în țesutul osos 40 % (20 - 75 %), în lichidul sinovial 50 %, în lichidul peritoneal 50 %, în lichidul pleural 50 - 90 %, în expectorații 30 - 75 % și în puroi 30 %.

Metabolism
Clindamicina este metabolizată în principal în ficat.
Studiile *in vitro* în ficatul uman și microzomii intestinali au indicat că clindamicina este oxidată predominant de CYP3A4, cu o contribuție minoră din partea CYP3A5, pentru a forma sulfoxid de clindamicină și un metabolit minor, N-desmetilclindamicina.
Timpul de înjumătățire serică a clindamicinei este de aproximativ 3 ore la adulți și de aproximativ 2 ore la copii. În prezența insuficienței renale și a insuficienței hepatice moderate sau severe, timpul de înjumătățire este prelungit.
Unii metaboliți sunt activi din punct de vedere microbiologic (N-demetil și sulfoxid). Medicamentele care acționează ca inductori enzimatici în ficat scurtează timpul mediu de retenție al clindamicinei în organism.

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

Pacienți pediatrici obezi cu vârste cuprinse între 2 și sub 18 ani și adulți obezi cu vârste cuprinse între 18 și 20 de ani:
Analiza datelor farmacocinetice la pacienții pediatrici obezi cu vârste cuprinse între 2 și sub 18 ani și la adulții obezi cu vârste cuprinse între 18 și 20 de ani a arătat că clearance-ul clindamicinei și volumul de distribuție normalizat la greutatea corporală totală au fost comparabile cu cele ale subiecților cu greutate normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Simptomele intoxicației sunt scăderea activității animalelor și convulsiile.
După administrarea de doze repetate (i.m.) de clindamicină la câini, s-a raportat o creștere a SGOT și SGPT și, de asemenea, o ușoară creștere a greutății ficatului, fără modificări morfologice.
Administrarea de clindamicină pe termen lung la câini a indus leziuni la nivelul mucoasei gastrice și a vezicii biliare.

Au fost observate reacții locale la locul de injectare (inflamații, hemoragii și leziuni ale țesuturilor) în urma aplicării intramusculare și subcutanate, însă concentrația soluției aplicate a depășit cu mult concentrația terapeutică maximă.

Carcinogenitate
Nu au fost efectuate studii pe termen lung pe animale pentru a evalua potențialul carcinogen al clindamicinei.

Mutageneză
Testele genotoxice efectuate includ un test de micronucleu la șobolan și un test de reversie Ames Salmonella. Rezultatele la ambele teste au fost negative.

Toxicitate reproductivă
În studiile privind dezvoltarea embrionară a fătului la șobolani în urma administrării pe cale orală și în studiile privind dezvoltarea embrionară a fătului la șobolani și iepuri în urma administrării subcutanate de clindamicină, toxicitatea asupra dezvoltării a fost observată numai la dozele care au dus la toxicitate maternă.

Studiile de toxicitate reproductivă la șobolan și iepure cărora li s-a administrat clindamicină pe cale orală (numai la șobolan) și subcutanată nu au evidențiat semne de afectare a fertilității sau a fătului, cu excepția dozelor care au determinat toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Listă de excipienți

Edetat de sodiu
Hidroxid de sodiu 5N (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric 5N (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

Următoarele substanțe active sunt fizic incompatibile cu clindamicina:
ampicilina, aminofilina, barbituricele, gluconatul de calciu, ceftriaxona sodică, ciprofloxacina, difenilhidantoina, clorhidratul de idarubicină, sulfatul de magneziu, fenitoina sodică și clorhidratul de ranitidină. Soluțiile de săruri de clindamicină au un pH scăzut și se poate anticipa în mod rezonabil incompatibilitatea cu preparatele alcaline sau cu medicamentele instabile cu pH scăzut.

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

După diluare:
Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25 °C și la 2-8 °C cu soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și glucoză 50 mg/ml (5 %), la o concentrație de clindamicină 6 și 18 mg/ml în pungi de perfuzie din polipropilenă.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se depozita la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de depozitare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul containerului

Fiole din sticlă transparentă de tip I, care conțin 2 ml, 4 ml sau 6 ml de soluție, ambalate în cutii de carton de 1, 5, 10 sau 25 de fiole.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări

Clindamicină Noridem trebuie diluată înainte de administrarea intravenoasă (nu mai mult de 18 mg clindamicină per ml) și trebuie perfuzată timp de cel puțin 10 - 60 minute (nu mai mult de 30 mg/minut). Nu poate fi niciodată injectată sub formă de bolus intravenos.

Doza de clindamicină	Cantitate de diluant	Durata minimă de perfuzare
300 mg	50 ml	10 minute
600 mg	50 ml	20 minute
900 mg	50 -100 ml	30 minute
1200 mg	100 ml	60 minute

Clindamicină Noridem poate fi diluată cu o soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Administrarea intramusculară este indicată atunci când perfuzia intravenoasă nu este posibilă din orice motiv.

Numai pentru o singură utilizare.

Medicamentul trebuie să fie inspectat vizual înainte de utilizare și, de asemenea, după diluare. Trebuie utilizate numai soluțiile clare, fără particule vizibile.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15074/2023/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024