

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clindamicină hameln 150 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

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

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține alcool benzilic 9 mg – vezi pct. 4.4.

Fiecare ml de soluție conține sodiu până la 8,6 mg – vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Medicamentul este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile.

pH 5,5 – 7,0

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații 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:

- Infecții osteo-articulare;
- Sinuzită cronică;
- Infecții ale tractului respirator inferior;
- Infecții complicate intra-abdominale;
- Infecții pelvine și infecții genitale la femei;
- Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani*

Pentru tratamentul infecțiilor severe 1800 până la 2700 mg clindamicină pe zi, echivalent cu 12 până la 18 ml Clindamicină hameln administrate fracționat, în 2 până la 4 doze egale, de obicei administrată în asociere cu un antibiotic cu acțiune asupra bacteriilor aerobe gram-negativ, în special în cazurile de

- Infecții intra-abdominale (cum sunt peritonită și abcese abdominale)
  - Infecții pelvine și infecții genitale la femei (cum sunt bolile inflamatorii pelvine, endometrită, infecții perivaginale, abcese tubo-ovariene, salpingită și celulită pelvină)
  - Infecții pulmonare polimicrobiene suspectate (ca în pneumonia de aspirație, abcesul pulmonar, pneumonia necrozantă și empiem).
- Pentru tratamentul infecțiilor moderat severe
- 1200 mg până la 1800 mg clindamicină zilnic, echivalent cu 8 până la 12 ml Clindamicină hameln administrate fracționat, în 3 sau 4 doze egale.

În infecțiile 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 administrate prin perfuzare intravenoasă mai mari de 1200 mg 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 și adolescenți*

Clindamicină hameln conține alcool benzilic prin urmare nu trebuie administrat nou-născuților prematur sau la termen, și trebuie utilizat cu precauție 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 fracționat în trei sau patru doze egale.

Doza de Clindamicină hameln trebuie ajustată pe baza greutateii corporale totale, indiferent de obezitate (vezi pct. 5.2).

#### *Vârșnici*

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.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, timpul de înjumătățire 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale clindamicinei. În funcție de rezultatele obținute poate fi necesară reducerea dozei sau mărirea intervalului dintre doze.

#### *Insuficiență renală*

În cazul insuficienței renale timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit; cu toate acestea o reducere a dozei în caz de insuficiență ușoară sau moderată a funcției renale nu este necesară. La pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice. În funcție de rezultatele obținute 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.

### Durata administrării

În caz de infecții dovedite sau chiar suspectate cu streptococi  $\beta$ -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 injectare intramusculară sau perfuzie intravenoasă după diluare.

Acest medicament NU TREBUIE administrat sub formă de 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.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă conține particule sau în caz de colorare puternică a soluției.

Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule vizibile.

### *Perfuzare intravenoasă*

Pentru utilizare prin perfuzare intravenoasă, acest medicament trebuie diluat. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Pentru o singură perfuzare 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.

<u>Doză:</u>	<u>Diluant:</u>	<u>Timpul de perfuzare minim:</u>
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 Contraindicații**

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

## **4.4 Atenționări și precauții 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 de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), cu risc vital sau letal.

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 levofloxacinii trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă la utilizarea clindamicinei pacientul a manifestat o reacție gravă, cum sunt DRESS, SSJ, NET sau PEGA, tratamentul cu clindamicină nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții 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 antecedente);
- 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 insuficiența 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 ușoară de diaree până la colită letală. 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 afecțiunea să aibă o evoluție mai severă la pacienții de vârstă mai înaintată sau la pacienții debilitați.

*Clostridioides difficile* produce toxine A și B care contribuie la apariția DACD și reprezintă cauza principală a „colitei asociate cu administrarea de antibiotice”.

Tulpinile de *Clostridioides difficile* hipertoxino-secretoare duc la creșterea morbidității și mortalității, din moment ce aceste infecții pot fi rezistente la tratamentul cu antibiotice și pot impune efectuarea colectomiei.

DACD trebuie avută în vedere pentru toți pacienții 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 ușoare până la forme letale.

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 și trebuie luate imediat măsuri terapeutice. Se recomandă prudență atunci când se prescrie Clindamicină hameln pacienților cu antecedente de boli gastro-intestinale, în special colită.

În această situație, 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 durată mai mare de 10 zile), trebuie monitorizate la intervale regulate hemograma, precum și funcția hepatică și renală.

#### *Suprainfecție și creștere excesivă*

Administrarea repetată și de lungădurată a Clindamicină hameln poate duce la o suprainfecție și/sau colonizare cu microorganisme patogene rezistente sau cu fungi la nivel cutanat și la nivelul mucoaselor.

### *Alergii încrucișate*

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 care au deja o alergie la penicilină. Acest lucru trebuie luat în considerare în timpul 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 9 mg/ml cu rol de conservant. Administrarea intravenoasă a conservantului alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la pacienții pediatrici inclusiv la nou născuți, caracterizate prin deprimare a sistemului nervos central, acidoză metabolică, dificultate la respirație (gaspung), insuficiență cardiovasculară și anomalii hematologice („sindrom gasping”). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitate. Copiii născuți prematur și cu greutate mică la naștere pot fi mai predispuși în a dezvolta intoxicații. 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 reacții alergice.

Din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică) datorită acidului benzoic (un metabolit al alcoolului benzilic), acest medicament nu trebuie utilizat mai mult de o săptămână la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani), decât dacă este necesar. 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 numai 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 conține un maxim de 8,6 mg sodiu per 1 ml soluție.

2 ml: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiola de 2 ml, adică practic “nu conține 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente blocante neuromusculare

Datorită proprietăților ei de blocant neuromuscular, clindamicina poate potența efectul miorelaxanțelor. Ca urmare, în timpul intervenției chirurgicale pot apărea incidente neașteptate care pun viața în pericol. De aceea, Clindamicină hameln trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li s4e administrează astfel de medicamente.

### Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu clindamicină în asociere cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarină, acenocumarol și fluindionă) au fost raportate creșteri ale valorilor testelor de coagulare (PT/INR) și/sau hemoragii. De aceea, testele de coagulare trebuie monitorizate frecvent la pacienții aflați în tratament cu antagoniști ai vitaminei K.

### Antagonismul eritromicinei

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

### Rezistență încrucișată (vezi pct. 5.1)

Există rezistență încrucișată între clindamicină și eritromicină.

Există rezistență încrucișată a germenilor la clindamicină și lincomicină.

### Inductorii și inhibitorii CYP3A4 și CYP3A5

Clindamicina este metabolizată în principal de citocromul CYP3A4 și într-o mai mică măsură de citocromul CYP3A5, în metabolitul major sulfoxid de clindamicină și 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. Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării pierderii eficacității 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 puțin probabile interacțiunile cu importanță 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 și 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 și subcutanat, cu excepția dozelor care au cauzat toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Studiile privind funcția de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul uman.

La om, clindamicina traversează placenta. După administrarea repetată a medicamentului, concentrațiile atinse în lichidul amniotic au fost de aproximativ 30% față 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 anomaliei 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

La om, clindamicina este excretată în laptele matern. Datorită riscului potențial de apariție a evenimentelor adverse grave la sugarii alăptați, 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 rar 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 trebuie luată în considerare în conformitate cu ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene la nivel local. Dacă tratamentul cu clindamicină

este considerat necesar, sugarul trebuie monitorizat cu atenție 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 șobolanii 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 capacității de a conduce vehicule și 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 Reacții adverse**

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse care au fost observate în cursul studiilor clinice și al monitorizării după punerea pe piață și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b> (≥1/10)	<b>Frecvente</b> (≥ 1/100 și < 1/10)	<b>Mai puțin frecvente</b> (≥1/1 000 < 1/100)	<b>Rare</b> (≥ 1/10000 și < 1/1 000)	<b>Foarte rare</b> (< 1/10 000)	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<b>Infecții și infestări</b>		Colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea de antibiotic*#				Colită cu <i>Clostridioides difficile</i> *, infecții vaginale*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Granulocitopenie			Agranulocitoză*, neutropenie*, trombocitopenie*, leucopenie*, eozinofilie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Febră medicamentoasă, reacții de hipersensibilitate la alcool benzilic (“sindrom gasping”)	Reacție anafilactică*.#	Șoc anafilactic*, reacții anafilactoide, hipersensibilitate*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			Disgeuzie, bloc neuromuscular			Somnolență, amețeli, cefalee, parosmie
<b>Tulburări cardiace</b>			Stop cardio-respirator <sup>§</sup>			

<b>Tulburări vasculare</b>		Tromboflebită	Hipotensiune arterială <sup>§</sup>			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree, durere abdominală, vărsături, greață	Stomatită				
<b>Tulburări hepatobiliare</b>					Hepatită tranzitorie și icter colestatic	Icter*
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupție cutanată maculopapulară, erupție 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	Erupție cutanată și vezicule (reacții de hipersensibilitate)	Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS*), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA*)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>					Poliartrită	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>						Afecțiuni renale acute#
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			Durere, abces la locul de injectare			Iritație la locul de injectare
<b>Investigații diagnostice</b>		Test de evaluare a funcției hepatice anormal				

\* Reacții adverse identificate după punerea pe piață

#Vezi pct. 4.4

§Au fost raportate cazuri rare după administrarea intravenoasă prea rapidă (vezi pct. 4.2)

### Reacții adverse asociate cu alcoolul benzilic

Administrare intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave cum sunt dificultăți la respirație (adică “sindrom gasping”) cu evoluție letală la nou născuți, risc de acumulare și toxicitate cu acidoză metabolică la pacienții cu insuficiență hepatică și renală și la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Deși clindamicina fosfat este inactivă *in vitro*, hidroliza rapidă *in vivo* convertește acest compus în clindamicină cu activitate antibacteriană.

Similar mecanismului de acțiune al macrolidelor cum este eritromicină, clindamicină se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian și inhibă sinteza proteinelor. Acțiunea clindamicinei este în principal bacteriostatică, deși concentrațiile ridicate pot avea un efect ușor 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 și CMI pentru microorganismul 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 mutații 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](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 infecțiilor severe sau a eșecului terapeutic, se recomandă o diagnosticare microbiologică cu verificarea patogenului și a sensibilității 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  $\geq 50\%$ .

~ Cel puțin pe regiune se prezintă rate de rezistență mai mari de 10%.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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 considerați ca pro-medicamente. După administrarea intravenoasă a 300 mg, concentrația plasmatică medie, după o oră, este de aproximativ 4 până la 6  $\mu\text{g/ml}$ . După administrarea injecției intramusculare de 300 mg, concentrațiile plasmatice maxime, după 3 ore, sunt de aprox. 6  $\mu\text{g/ml}$ .

### Distributie

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

Clindamicina trece foarte ușor în țesuturi, traversează bariera placentară și se excretă în laptele matern. Difuzia în spațiul subarahnoidian este insuficientă, chiar și în cazul unui meninge inflamat. Concentrații mari sunt atinse în țesutul osos, lichidul sinovial, lichidul pleural, expectorății, și puroi. Sunt raportate următoarele concentrații serice concomitente ale substanței active: în țesutul osos 40% (20%-75%), în lichidul sinovial 50%, în lichidul peritoneal 50%, în lichidul pleural 50-90%, în expectorății 30-75% și în puroi 30%.

### Metabolizare

Clindamicina se metabolizează în principal în ficat.

Studiile *in vitro* cu microzomi de ficat uman și intestinali au arătat că clindamicina este oxidată în principal de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP3A5, pentru a forma sulfoxid de clindamicină și 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 prelungeste. 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 copiii 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 siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic (E 1519)  
Edetat disodic  
Hidroxid de sodiu 10 M (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

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

Soluțiile de săruri de clindamicină au un pH scăzut, astfel, în mod rezonabil, poate fi de așteptat 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.

*Soluția diluată:*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluțiilor diluate cu soluție 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 privește timpul și condițiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, decât dacă diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### 6.4 Precauții 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 și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni 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.

Soluția trebuie inspectată vizual înaintea administrării și de asemenea după diluare. Se vor administra doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile.

Numai pentru o singură administrare.

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**

16402/2026/01-06

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2026

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2026.