

Rezumatul caracteristicilor produsului

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

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 zilnic, echivalent cu 12 până la 18 ml Clindamicină hameln administrate fracționat în două până la patru doze egale, de obicei administrată în asociere cu un antibiotic cu acțiune asupra bacteriilor aerobe gram-negative, în special în cazurile de
 - Infecții intra-abdominale (cum ar fi peritonită și abcese abdominale)
 - Infecții pelvine și infecții genitale la femei (cum ar fi 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 trei sau patru 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 de perfuzie intravenoasă mai mari de 1200 mg de clindamicină într-o singură oră.

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

Pentru infecțiile severe la copii, doza minimă recomandată este de 300 mg/zi, indiferent de greutatea corporală. În funcție de gravitatea infecției; se recomandă 20-40 mg/kg/zi fracționat în trei sau patru doze egale.

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).

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.

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 aceasta 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 β -hemolitici, tratamentul cu clindamicină trebuie continuat timp de cel puțin 10 zile pentru a preveni febra reumatică sau glomerulonefrita ce pot apărea.

Deoarece acest medicament conține alcool benzilic, nu trebuie utilizat mai mult de 7 zile la copii mici (cu vârsta mai mică de 3 ani), cu excepția cazului în care este absolut necesară o durată mai lungă de tratament (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).

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.

<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 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 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 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 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 trecut);
- boli atopice.

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.

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

La sugarii cu vârsta sub un an și sub tratament de lungă durată (tratament de peste 10 zile), hemograma, precum și funcția hepatică și renală trebuie monitorizate la intervale regulate.

Tratamentul repetat și de lungă durată cu Clindamicină hameln poate duce la o superinfecție și/sau colonizare cu agenți patogeni rezistenți sau fungi pe piele și mucoase.

În anumite circumstanțe, terapia cu clindamicină poate fi o formă alternativă de tratament la pacienții cu alergii 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 cazuri de anafilaxie (hipersensibilitate) la clindamicină la persoanele cu o alergii deja existentă la penicilină. Acest lucru trebuie luat în considerare în cursul tratamentului cu clindamicină la pacienții cu alergii la penicilină.

Tulburări gastrointestinale

Diareea asociată cu *Clostridium 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 fatală. Tratamentul cu antibiotice modifică flora normală a colonului determinând suprapopularea acestuia cu *Clostridium 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.

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

Tulpinile de *Clostridium 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.

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.

În această situație, este contraindicată administrarea de medicamente care inhibă peristaltismul.

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

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 pacienții pediatrici inclusiv la nou născuți, caracterizate prin depresie a sistemului nervos central, acidoză metabolică, dificultate la respirație (gasping), 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 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 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

Agenti blocanți neuromusculari

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, Clindamicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc 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.

Inductori 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 plasmatică de clindamicină. Câteva exemple de inhibitori puternici ai CYP3A4 sunt itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir și cobicistat. Se recomandă prudență dacă clindamicina este utilizată împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Inductoriile acestor enzime pot crește clearance-ul clindamicinei, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatică. Într-un studiu prospectiv cu clindamicină administrată oral, 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.

Pentru informații suplimentare din studiile *in vitro* privind interacțiunile mediate de citocrom, vezi pct. 5.2.

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 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.

Alcoolul benzilic traversează placenta (vezi pct. 4.4.)

Alăptarea

Clindamicina se excretă în laptele matern uman. 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 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 atenție pentru a urmări posibila dezvoltare a diareei, în special atunci când este utilizat pentru perioade prelungite sau în doze mari.

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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse, cum ar fi amețeală, somnolență și dureri de cap, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse 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.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea de antibiotice [#]				Colită cu Clostridium difficile, infecții vaginale
Tulburări hematologice și limfatice		Agranulocitoză, neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie				
Tulburări ale sistemului imunitar				Febră medicament oasă, reacții de hipersensibilitate la alcool benzilic ("sindrom gasping")	Reacție anafilactică [#]	<u>Șoc anafilactic, reacții anafilactoide, hipersensibilitate</u>
Tulburări ale sistemului nervos			Disgeuzie, bloc neuromuscular			Somnolență, amețeli, cefalee
Tulburări cardiace			Stop cardio-respirator*			
Tulburări vasculare		Tromboflebită	Hipotensiune arterială*			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală, vărsături, greață					
Tulburări hepatobiliare					Hepatită tranzitorie și icter colestatic	Icter

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		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)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Poliartrită	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere, abces la locul de injectare			Iritație la locul de injectare
Investigații diagnostice		Test de evaluare a funcției hepatice anormal				

#Vezi pct. 4.4

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

Reacții adverse asociate cu alcoolul benzylic

Administrare intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave cum ar fi 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@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 clindamicina cu activitate antibacteriană.

Similar cu macrolidele cum este eritromicina, clindamicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian și inhibă sinteza proteinelor.

Acțiunea clindamicinei este predominant 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 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 metilcină (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.

Activitate antimicrobiană

Valori critice

Au fost definite următoarele concentrații minime inhibitorii pentru germeii sensibili și rezistenți:

EUCAST Valori critice (Versiunea 10.0, valid de la 01-01-2020)

Patogen	CIM-valori critice (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> Grup A, B, C și G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
<i>Streptococcus viridans</i> grup ³	0,5	0,5
bacterii Gram-pozitive anaerobe cu excepția <i>Clostridioides difficile</i>	4	4
bacterii Gram-negative anaerobe	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5
S = susceptibil; R = rezistent		

¹ Rezistența inductibilă la clindamicină poate fi detectată prin activitatea antagonistă a clindamicinei față de antibioticele macrolide. Dacă s-a detectat, atunci raportați ca rezistent și luați în considerare adăugarea acestui comentariu în raport: “Clindamicina poate fi încă utilizată pentru tratamentul pe termen scurt a infecțiilor cutanate și ale țesutului subcutanat mai puțin grave, deoarece este puțin probabil să se dezvolte rezistență constitutivă în timpul unei astfel de terapii.”

² Importanța clinică a rezistenței inductibile la clindamicină în terapia combinată a infecțiilor severe cu *S. pyogenes* nu este cunoscută.

³ Rezistența inductibilă la clindamicină poate fi detectată prin activitatea antagonistă a clindamicinei față de antibioticele macrolide. Dacă nu se detectează, atunci raportați ca testat conform cu valorile clinice critice. Dacă se detectează, atunci raportați ca rezistent.

⁴ Rezistența inductibilă la clindamicină poate să apară la *Corynebacteria*. Aceasta poate fi detectată de activitatea antagonistă a clindamicinei față de antibioticele macrolide. Semnificația clinică este necunoscută. În prezent, nu există nicio recomandare pentru testare.

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. ianuarie 2017).

Specii frecvent sensibile

Microorganisme gram-pozitiv aerobe

Actinomyces israelii^o

Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes
Streptococci din grupul viridans[^] °

Microorganismele anaerobe

Bacteroides spp. (excl. *B. fragilis*)

Clostridium perfringens °

Fusobacterium spp. °

Peptoniphilus spp. °

Peptostreptococcus spp. °

Prevotella spp. °

Propionibacterium spp. °

Veillonella spp. °

Alte microorganismele

Chlamydia trachomatis °

Chlamydophila pneumoniae °

Gardnerella vaginalis °

Mycoplasma hominis °

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Microorganismele gram-pozitiv aerobe

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (meticilino-rezistent)+

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Microorganismele gram-negativ aerobe

Moraxella catarrhalis\$

Microorganismele anaerobe

Bacteroides fragilis

Specii inerent rezistente

Microorganismele gram-pozitiv aerobe

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Microorganismele gram-negativ aerobe

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Microorganismele anaerobe

Clostridium difficile

Alte microorganismele

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

° Nu au fost disponibile date actualizate la publicarea tabelor. Literatura primară, literatura științifică standard și recomandările terapeutice presupun sensibilitate.

\$ Sensibilitatea inerentă a majorității izolatelor arată o rezistență intermediară.

+ Cel puțin pe regiune se 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 prezenți.

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 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

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 inflammat.

Concentrații mari sunt atinse în țesutul osos, lichidul sinovial, lichidul pleural, expectorații, 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 expectorații 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 prelungește. 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.

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.

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.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză:

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al clindamicinei.

Mutageneză:

Testele de genotoxicitate efectuate au inclus testul micronucleilor efectuat la șobolan și testul inAmes de reversie efectuat la specii de salmonele. Ambele teste au fost negative.

Toxicitate reproductivă

În studiile referitoare la dezvoltarea embrionului și fătului efectuate la șobolani după administrarea orală și la șobolani și iepuri după administrarea subcutanată de clindamicină, nu au fost evidențiate efecte toxice asupra dezvoltării, cu excepția dozelor care produc toxicitate maternă.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri cărora li s-a administrat clindamicină pe cale orală (numai la șobolani) și subcutanat nu au evidențiat dovezi cu privire la afectarea fertilității sau afectare fetală, cu excepția dozelor care produc toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Clindamicina nu trebuie administrată amestecată 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.

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

Iunie 2021