

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clindamycin-MIP 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clindamicină 300 mg sub formă de clorhidrat de clindamicină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții bacteriene acute și cronice determinate de germeni sensibili la clindamicină (în principal bacterii anaerobe și tulpini sensibile ale bacteriilor aerobe Gram pozitiv, cum sunt streptococii, stafilococii și pneumococii), de exemplu:

- infecții osteo-articulare;
- infecții ORL;
- infecții dentare și maxilare;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- infecții intraabdominale în asociere cu un antibiotic cu activitate pe specii aerobe Gram negativ;
- infecții pelviene și genitale;
- infecții cutanate și ale țesutului subcutanat;
- scarlatină;
- prevenirea endocarditei bacteriene la pacienți cu factori de risc și cu hipersensibilitate/alergie la peniciline;
- encefalita toxoplasmică (*Toxoplasma gondii*) la pacienții cu SIDA; la pacienții care nu tolerează terapia convențională s-a dovedit eficace asocierea clindamicinei cu pirimetamină;
- pneumonie cu *Pneumocystis carinii* la pacienții cu SIDA. La pacienții care nu tolerează sau nu răspund adecvat la tratamentul convențional, clindamicina poate fi asociată cu primaquină.

În caz de infecții severe se preferă terapia intravenoasă în locul celei orale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulții și adolescenții cu vârsta peste 14 ani

În funcție de localizarea și gravitatea infecției, se va administra o doză cuprinsă între 0,6 și 1,8 g clindamicină pe zi. În infecții grave doza poate ajunge până la 2,4 g pe zi. Doza zilnică se distribuie în 2, 3 sau 4 prize.

Copii și adolescenți între 6 și 14 ani

La copii se va administra, în funcție de gravitatea infecției, 8-25 mg/kg clindamicină, administrată fracționat în 3-4 prize.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Clindamycin-MIP 300 mg, comprimate filmate nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 6 ani datorită formei farmaceutice.

Prevenirea endocarditei

Adulții și adolescenții cu vârsta peste 14 ani

600 mg clindamicină cu o oră înaintea intervenției.

La pacienții cu risc crescut de endocardită se administrează suplimentar 300 mg clindamicină la 6 ore după intervenție.

Copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți cu vârsta sub 14 ani

Clindamicină 15 mg/kg (maxim 600 mg) cu o oră înaintea intervenției. În caz de risc crescut de endocardită se administrează suplimentar 7,5 mg/kg clindamicină (maxim 300 mg) la 6 ore după intervenție.

Utilizarea clindamicinei în prevenirea endocarditei se recomandă în cazul următoarelor intervenții chirurgicale:

- intervenții la nivel oro-faringean la pacienții cu hipersensibilitate/alergie la penicilină;
- intervenții la nivelul unor focare cutanate infectate (abcese, flegmoane) și cateterism cardiac cu durată lungă.

Administrarea în afecțiuni specifice

Tratamentul în toxoplasmoză (*Toxoplasma gondii*) la pacienții cu SIDA

Inițial se administrează 600-1200 mg clindamicină intravenos sau oral, de 4 ori pe zi, timp de 3 săptămâni.

Doza de întreținere este de 300-600 mg clindamicină administrată oral, de 4 ori pe zi, timp de minim 3 săptămâni.

Doza de pirimetamină administrată oral, concomitent, este de 50-75 mg pe zi. În cazul administrării unor doze mari de pirimetamină trebuie administrat zilnic și acid folic.

Tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la pacienții cu SIDA

Doza recomandată este de 600-900 mg clindamicină administrată intravenos la intervale de 6 ore sau 900 mg administrate intravenos la intervale de 8 ore sau 300-450 mg clindamicină administrată oral la intervale de 6 ore, timp de 21 zile. În același interval de timp (21 zile) doza zilnică unică de primachină administrată oral este de 15-30 mg.

Tratamentul în amigdalita/faringita acută streptococică

Doza uzuală este de 300 mg clindamicină administrată oral, de 2 ori pe zi, timp de 10 zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a clindamicinei se prelungeste. De obicei, reducerea dozei nu este necesară dacă aceasta se administrează o dată la 8 ore. La pacienții cu insuficiență hepatică gravă trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche ale clindamicinei. În funcție de rezultatele obținute poate deveni necesară reducerea dozei sau mărirea intervalului dintre doze.

Insuficiența renală

În cazul insuficienței renale se prelungeste timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare; o reducere a dozei în caz de insuficiență ușoară sau moderată a funcției renale nu este necesară. La pacienții cu insuficiență renală gravă sau anurie trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche. În funcție de rezultatele obținute poate deveni necesară reducerea dozei sau mărirea intervalului dintre doze de 8 sau chiar 12 ore.

Hemodializă

Clindamicina nu este hemodializabilă. Prin urmare, nu sunt necesare doze suplimentare, nici înainte nici după dializă.

Modul și durata administrării

Comprimatele filmate de Clindamycin-MIP trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

Durata administrării depinde de gravitatea infecției. În caz de infecții cu streptococ beta-hemolitic, tratamentul trebuie să dureze cel puțin 10 zile.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență în caz de:

- afectare a funcției hepatice,
- tulburări gastro-intestinale în antecedente (de exemplu inflamare a intestinului gros),
- istoric de astm bronșic sau diverse tipuri de alergii,
- afectare a transmisiei neuromusculare (miastenia gravis).

În cadrul terapiei de lungă durată (mai mult de 3 săptămâni) hemoleucograma, funcția hepatică și renală trebuie controlate la intervale regulate de timp.

Tratamentul cu clindamicină este în anumite situații un tratament alternativ în cazul alergiei la penicilină (hipersensibilitate la penicilină). O alergie încrucișată între clindamicină și penicilină nu este cunoscută și nici previzibilă datorită diferenței structurii substanțelor. Totuși există în cazuri izolate informații despre anafilaxie (hipersensibilitate) la clindamicină la pacienți cu alergie la penicilină. Acest lucru trebuie luat în considerare la tratamentul cu clindamicină a pacienților cu alergie la penicilină.

Administrarea repetată și pe termen lung a clindamicinei poate duce la suprainfecții, respectiv colonizarea pielii și mucoaselor cu germeni rezistenți sau funghi.

În cazul utilizării antibioticelor, inclusiv a clindamicinei, a fost raportată apariția colitei pseudomembranoase de la forme ușoare până la cele ce au pus viața în pericol. Cazurile ușoare de colită pseudomembranoasă răspund la întreruperea administrării medicamentului. În cazurile de gravitate medie până la severă, trebuie avută în vedere reechilibrarea hidroelectrolitică, administrarea suplimentelor proteice și administrarea de

antibiotice eficiente pentru tratamentul colitei determinată de către *Clostridium difficile*. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate.

Clindamicina nu trebuie utilizată în cazul infecțiilor virale acute ale căilor respiratorii.

Clindamicina nu este adecvată în terapia meningitei, deoarece concentrațiile de antibiotic care pot fi atinse în lichidul cefalorahidian sunt prea mici.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clindamycin-MIP nu trebuie asociat cu alte antibiotice macrolide (de exemplu eritromicina), deoarece s-a observat *in vitro* un efect antagonist cu privire la acțiunea antibacteriană. Există rezistență încrucișată a germenilor la clindamicină și lincomicină.

Pe baza proprietăților sale de blocare neuromusculară, Clindamycin-MIP poate intensifica acțiunea miorelaxantelor utilizate în anestezie. Astfel pot apărea în timpul operațiilor incidente neașteptate cu potențial letal.

Siguranța acțiunii anticoncepționale a contraceptivelor orale este pusă sub semnul întrebării în cazul utilizării concomitente a Clindamycin-MIP. Prin urmare, trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare în timpul tratamentului cu clindamicină.

Absorbția clindamicinei poate fi redusă de administrarea concomitentă de săruri de aluminiu.

S-a observat o reducere a concentrației plasmatică de ciclosporină și posibil reducerea activității imunosupresoare la administrare concomitentă a clindamicinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Clindamicina se va utiliza în perioada de sarcină numai în condiții de strictă necesitate, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial la făt.

Clindamicina se excretă în laptele matern. Nu pot fi excluse sensibilizarea, diareea și colonizarea mucoaselor cu fungi la sugarul alăptat. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu clindamicină.

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

Clindamycin-MIP nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate după următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100, <1/10)

Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100)

Rare (>1/10000, <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Infecții și infestări

Rare: Vaginită.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Efecte reversibile asupra hemoleucogramei care pot fi de natură toxică și alergică și se manifestă sub formă de trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie, neutropenie și granulocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Șoc anafilactic. Această reacție poate apare chiar după prima utilizare.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Blocare neuromusculară.
Disgeuzie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente până la foarte frecvente Diaree, uneori asociată cu greață, vărsături sau durere abdominală. Acestea sunt, în general, ușoare și dispar în timpul tratamentului sau la încetarea lui. Aceste reacții adverse depind de doză și modul de administrare.

Mai puțin frecvente: Esofagită, ulcer esofagian, glosită. Aceste reacții sunt posibile mai ales în cazul utilizării neadecvate (de exemplu administrarea cu prea puțin lichid)

Foarte rare: Colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creștere tranzitorie ușoară a valorilor transaminazelor serice.

Foarte rare: Hepatită tranzitorie cu icter colestatic.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Alergie sub formă de exanteme morbiliforme, prurit, urticarie.

Rare: Edem Quincke, tumefieri articulare, eritem exsudativ polimorf (sindromul Stevens-Johnson) și sindromul Lyell. Aceste reacții pot apărea chiar după prima utilizare.
Prurit și dermatită buloasă și descuamativă.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: Poliartrită

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: Febră.

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost raportate simptome de supradozaj. În cazul unui supradozaj oral este indicat lavajul gastric (dacă este necesar). Hemodializa și dializa peritoneală nu sunt eficiente. Nu se cunoaște un antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: lincosamide, codul ATC: J01FF01.

Clindamicina este un derivat de semisinteză al lincomicinei. Aparține grupei lincosamidelor, care, ca piranozide, nu prezintă înrudire structurală cu alte antibioticele până în prezent cunoscute. Clindamicina acționează predominant bacteriostatic și, în funcție de concentrația la locul infecției și de sensibilitatea microorganismelor, bactericid, prin inhibarea sintezei proteice bacteriene după legare pe subunitatea ribozomală 50S pe un situs comun cu eritromicina.

Ca atare, lincosamidele, eritromicina, dar și cloramfenicolul pot intra în competiție pentru acest situs de fixare, deci nu se vor asocia.

Valorile critice ale concentrațiilor care separă speciile sensibile de cele rezistente sunt: S \leq 2 mg/l și R $>$ 2 mg/l.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și temporal la speciile selectate și sunt de dorit informații locale privind rezistența, îndeosebi în tratamentul infecțiilor severe.

Clindamicina este de regulă eficientă asupra stafilococilor (*S. aureus*, *S. epidermidis*), pneumococilor (la pneumococii rezistenți la penicilină s-a găsit în parte o rezistență clar pronunțată și la clindamicină), streptococilor de grup A (*S. pyogenes*), streptococilor *Viridans*, bacililor difterici, *Bacillus anthracis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium*, actinomicetelor, peptococilor și peptostreptococilor, specii de *Veillonella*, propionibacteriilor, Chlamydii, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* și *Babesia microti*.

Sensibilitatea la *Clostridium* spp. variază, unele specii fiind rezistente la clindamicină. O dezvoltare a rezistenței secundare este rară.

Sunt considerate rezistente următoarele specii: enterococi (*S. faecalis*, *S. faecium*), gonococi și meningococi, *Haemophilus* spp., *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* spp., *Pseudomonades*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella* și *Nocardia*.

Există rezistență încrucișată totală a microorganismelor între clindamicină și lincomicină și rezistență încrucișată parțială între clindamicină și eritromicină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După absorbția și descompunerea esterului (clorhidrat), clindamicina este prezentă în organism ca bază liberă (formă activă). Esterul trebuie considerat ca pro-medicament.

După administrarea orală, clorhidratul de clindamicină este absorbit rapid și aproape total din tractul gastro-intestinal. Absorbția este ușor întârziată de ingestia simultană de alimente.

Concentrații plasmatice maxime se ating după aproximativ 45-60 minute la administrarea în condiții de repaus alimentar și aproximativ 2 ore la administrarea după ingestia de alimente. După o doză orală unică de

150 mg, respectiv 300 mg, aceste concentrații măsoară între 1,9 și 3,4 μg/ml, respectiv între 2,8 și 3,9 μg/ml (în condiții de repaus alimentar).

Legarea clindamicinei de proteinele plasmatică este dependentă de concentrație și este la concentrații terapeutice de 60-94%.

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 inflamă. Concentrații mari sunt atinse în țesutul osos.

Clindamicina este metabolizată primar în ficat. Câțiva metaboliți sunt microbiologic activi. Medicamentele care acționează la nivel hepatic ca inductori enzimatici scurtează timpul mediu de reținere a clindamicinei în corp.

Eliminarea clindamicinei se face în 2/3 prin materii fecale și 1/3 prin urină.

Timpul de înjumătățire plasmatică a clindamicinei este de aproximativ 3 ore la adulți și aproximativ 2 ore la copii. În cazul afectării funcției renale și hepatice moderate sau severe, se prelungește timpul de înjumătățire plasmatică a clindamicinei.

Clindamicina nu este dializabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doză unică

Cercetări asupra toxicității acute a clindamicinei și a sărurilor ei la diferite specii de animale au arătat valori LD₅₀ în intervalul 1800-2620 mg/kg după administrarea orală. Spectrul intoxicației a arătat o reducere a activității și convulsii.

Potențialul mutagen și carcinogen

Cercetări *in vitro* și *in vivo* asupra mutagenității clindamicinei nu au arătat niciun indiciu pentru potențialul mutagen. Nu au fost efectuate cercetări pe termen lung la animale asupra potențialului carcinogen al clindamicinei.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Cercetări cu clindamicină efectuate la șobolani și șoareci nu au arătat indicii referitoare la afectarea fertilității sau proprietăți embriotoxice. Rezultatele unui studiu larg în care au fost examinați aproximativ 650 nou-născuți expuși la clindamicină în primul trimestru de sarcină, nu a arătat o creștere a ratei malformațiilor.

Clindamicina a fost detectată în sângele cordonului ombilical la o concentrație de 50% din concentrația plasmatică maternă. Se presupune că la făt se pot atinge concentrații terapeutice. Excreția în laptele matern este dovedită: concentrațiile măsoară până la 4 μg/ml după administrarea la mamă de 600 mg și până la 2 μg/ml după doze de 300 mg. Cu excepția raportului unui singur caz până în prezent nu sunt cunoscute reacții adverse la sugarii alăptați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Manitol

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Crospovidonă

Film

Metacrilat butilat bazic copolimer (Eudragyt E 12,5)

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Stearat de magneziu

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 6 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 8 comprimate filmate

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41

66440 Blieskastel

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7785/2015/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2015