

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clindamycin hameln, 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera fosforan klindamycyny co odpowiada 150 mg klindamycyny.

Każda ampułka z 2 ml roztworu zawiera fosforan klindamycyny co odpowiada 300 mg klindamycyny.

Każda ampułka z 4 ml roztworu zawiera fosforan klindamycyny co odpowiada 600 mg klindamycyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml roztworu zawiera 9 mg alkoholu benzylowego – patrz punkt 4.4.

1 ml roztworu zawiera do 8,6 mg sodu – patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Ten produkt leczniczy to przezroczysty, bezbarwny lub bladożółtawy roztwór bez widocznych cząstek stałych.

pH 5,5 – 7,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Clindamycin hameln wskazany jest w leczeniu następujących ciężkich zakażeń spowodowanych przez drobnoustroje wrażliwe na klindamycynę (patrz punkt 5.1) u dorosłych i dzieci starszych niż 4 tygodnie:

- Zakażenia kości i stawów
- Przewlekłe zapalenia zatok
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Zakażenia w obrębie miednicy i żeńskich narządów płciowych
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

- W leczeniu ciężkich zakażeń:

- 1800 mg do 2700 mg klindamycyny na dobę, co odpowiada 12 do 18 ml produktu leczniczego Clindamycin hameln podawanego w dwóch do czterech równych dawkach podzielonych, zazwyczaj w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na tlenowe bakterie Gram-ujemne, szczególnie w przypadku:
 - zakażeń w obrębie jamy brzusznej (jak zapalenie otrzewnej i ropień brzuszny)
 - zakażenia w obrębie miednicy i żeńskich narządów płciowych [jak zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease*, PID), zapalenie błony śluzowej macicy, zakażenia okołopochwowe, ropnie jajowodów i jajników, zapalenie jajowodów i zapalenie tkanki łącznej miednicy]
 - podejrzenia wielobakteryjnego zakażenia płuc (jak zachłystowe zapalenie płuc, ropień płuc, martwicze zapalenie płuc i ropniak)
- W leczeniu mniej ciężkich zakażeń:
 - 1200 mg do 1800 mg klindamycyny na dobę, co odpowiada 8 do 12 ml produktu Clindamycin hameln podawanego w trzech lub czterech równych dawkach podzielonych.

W przypadku zakażeń zagrażających życiu podawano dawki do 4800 mg/dobę.

Nie zaleca się stosowania pojedynczych wstrzyknięć domięśniowych w dawce większej niż 600 mg klindamycyny, ani infuzji dożylnych w dawkach większych niż 1200 mg klindamycyny w ciągu jednej godziny.

Dzieci

Produkt Clindamycin hameln zawiera alkohol benzylowy i dlatego nie powinien być stosowany u wcześniaków i noworodków, a u dzieci powyżej 4 tygodnia życia należy stosować go z zachowaniem ostrożności – patrz punkt 4.4.

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat

W przypadku ciężkich zakażeń u dzieci minimalna zalecana dawka wynosi 300 mg na dobę niezależnie od masy ciała. W zależności od stopnia ciężkości infekcji, zaleca się podawanie 20 - 40 mg/kg mc. na dobę w trzech lub czterech równych dawkach podzielonych.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat, produkt leczniczy Clindamycin hameln nie powinien być stosowany dłużej niż przez tydzień ze względu na zwiększone ryzyko kumulacji alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Okres półtrwania, objętość dystrybucji i klirens oraz stopień wchłaniania po podaniu klindamycyny fosforanu nie zmieniają się wraz z wiekiem. Analiza danych pochodzących z badań klinicznych nie wykazała związanego z wiekiem, wzrostu toksyczności produktu leczniczego. Dlatego sam wiek nie powinien mieć wpływu na wymagania dotyczące dawkowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, okres półtrwania klindamycyny jest wydłużony. Zmniejszenie dawki na ogół nie jest konieczne, gdy klindamycyna podawana jest co 8 godzin. Należy jednak kontrolować stężenie klindamycyny w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W zależności od wyników, konieczne może być zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresów między poszczególnymi dawkami.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania jest wydłużony, jednakże u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności zmniejszenia dawki. Niemniej jednak, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z bezmoczem należy monitorować stężenie klindamycyny w osoczu. W zależności od wyników, niezbędne może być

zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresów pomiędzy podawaniem kolejnych dawek do 8 lub nawet do 12 godzin.

Dawkowanie w przypadku pacjentów hemodializowanych

Klindamycyna nie jest usuwana z organizmu w procesie hemodializy. Z tego względu nie ma konieczności podawania dodatkowej dawki przed rozpoczęciem hemodializy ani po jej zakończeniu.

Czas trwania leczenia

W przypadku rozpoznanych, a nawet podejrzewanych zakażeń paciorkowcami β -hemolizującymi, leczenie klindamycyną należy kontynuować przez co najmniej 10 dni, aby uchronić pacjenta przed następową gorączką reumatyczną lub kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Ponieważ produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy, nie powinien być stosowany u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż 7 dni, chyba że w szczególnym przypadku wymagany jest dłuższy czas leczenia (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym lub w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu.

Ten produkt leczniczy NIE MOŻE być podawany w postaci bolusa dożylnego, ponieważ szybkie dożylnie wstrzyknięcie nierozcieńczonej klindamycyny może prowadzić do zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.4).

Infuzja dożylna

W celu podania w infuzji dożylniej ten produkt leczniczy **trzeba** rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. W pojedynczej infuzji nie należy podawać więcej niż 1200 mg klindamycyny w ciągu godziny. Stężenie klindamycyny nie powinno wynosić więcej niż 18 mg/ml, a szybkość infuzji nie powinna być większa niż 30 mg/min.

<u>Dawka</u>	<u>Rozcieńczalnik</u>	<u>Minimalny czas infuzji</u>
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut
900 mg	50-100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	40 minut

Wstrzyknięcie domięśniowe

Do podania we wstrzyknięciu domięśniowym, ten produkt leczniczy należy stosować w postaci nierozcieńczonej. Nie zaleca się stosowania pojedynczych dawek większych niż 600 mg klindamycyny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klindamycynę, linkomycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane

U pacjentów stosujących klindamycynę obserwowano ciężkie reakcje skórne (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) w tym w tym wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), zespół Stevensa-Johnsona, (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*,

TEN, znane również jako zespół Lyella) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjentom, należy poinformować ich o oznakach i objawach ciężkich reakcji skórnych oraz następnie uważnie ich monitorować. Jeśli wystąpią oznaki i objawy ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie klindamycyny i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta podczas stosowania klindamycyny wystąpiła ciężka reakcja, taka jak DRESS, SJS, TEN lub AGEP, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia klindamycyną u tego pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują:

- zaburzenia czynności wątroby i nerek (patrz punkt 4.2);
- zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (miastenia, choroba Parkinsona, itp.);
- zaburzenia żołądka i jelit w wywiadzie (np. wcześniejsze zapalenia jelita grubego);
- choroby atopowe.

Ciężkie reakcje alergiczne mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu produktu leczniczego. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Clindamycin hameln i zastosować standardowe procedury stosowane w nagłych przypadkach.

Szybkie wstrzyknięcie dożylnie może mieć poważny wpływ na serce (patrz punkt 4.8) i bezwzględnie należy go unikać.

U niemowląt poniżej 1. roku życia, podczas długotrwałego leczenia (trwającego ponad 10 dni), należy regularnie kontrolować morfologię krwi oraz czynność wątroby i nerek.

Długotrwałe oraz wielokrotne podawanie produktu leczniczego Clindamycin hameln może prowadzić do nadkażenia i (lub) kolonizacji powierzchni skóry i błon śluzowych opornymi patogenami lub drożdżakami.

W określonych warunkach, leczenie klindamycyną może stanowić alternatywę dla pacjentów uczulonych na penicylinę (nadwrażliwość na penicylinę). Nie ma doniesień o alergii krzyżowej pomiędzy klindamycyną a penicyliną, a biorąc pod uwagę różnice w budowie obu tych substancji, można się spodziewać, że taka alergia nie wystąpi. Jednakże notowano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nadwrażliwości) na klindamycynę u pacjentów ze stwierdzoną alergią na penicylinę. Należy to uwzględnić w trakcie leczenia klindamycyną u pacjentów uczulonych na penicylinę.

Ostre uszkodzenie nerek

Niezbyt często notowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z występującą już niewydolnością nerek lub jednocześnie przyjmujących leki nefrotoksyczne należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) zgłaszano podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klindamycyny. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonych zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *Clostridium difficile*. Zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego podczas stosowania klindamycyny, a nawet dwa lub trzy tygodnie po podaniu klindamycyny. Choroba może mieć cięższy przebieg u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych.

Bakterie *Clostridium difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD i są główną przyczyną zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią.

Hiperwirulentne szczepy *Clostridium difficile* związane są ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością, ponieważ zakażenia tymi szczepami mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy.

W przypadku pacjentów, u których po zastosowaniu leków przeciwbakteryjnych wystąpiła biegunka należy rozważyć rozpoznanie CDAD.

W takim przypadku konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ CDAD może wystąpić nawet do dwóch miesięcy od antybiotykoterapii.

Jeśli podejrzewa się lub stwierdzono biegunkę związaną z antybiotykoterapią lub zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią, należy przerwać leczenie przeciwbakteryjne, w tym leczenie klindamycyną i natychmiast rozpocząć odpowiednie postępowanie lecznicze.

Przeciwwskazane są wówczas leki hamujące perystaltykę jelit.

Produkt leczniczy Clindamycin hameln nie jest odpowiedni do leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ stężenie antybiotyku uzyskane w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niewystarczające.

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy 9 mg/ml jako środek konserwujący. Dożylne podawanie alkoholu benzylowego było związane z poważnymi działaniami niepożądanymi i zgonem u dzieci, w tym noworodków, charakteryzującymi się depresją ośrodkowego układu nerwowego, kwasicą metaboliczną, dusznością, niewydolnością sercowo-naczyniową i nieprawidłowościami hematologicznymi (ang. *gasping syndrome*). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której może wystąpić działanie toksyczne, nie jest znana. Wcześniejsi i noworodki o małej masie urodzeniowej mogą być bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Dlatego produktu leczniczego nie należy podawać noworodkom (w wieku do 4 tygodni), chyba że jest to uważane za bezwzględnie konieczne.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Z uwagi na ryzyko kumulacji i wystąpienia działania toksycznego (kwasica metaboliczna) kwasu benzoesowego (metabolit alkoholu benzylowego), nie należy stosować tego produktu leczniczego u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień. Duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w organizmie i może powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną). Należy to wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Duże ilości należy stosować ostrożnie i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (tzw. kwasica metaboliczna).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 8,6 mg sodu w 1 ml roztworu.

2 ml: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ampulkę 2 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4 ml: Ten produkt leczniczy zawiera do 34,4 mg sodu na ampulkę 4 ml, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Ze względu na swoje właściwości blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, klindamycyna może nasilać działanie leków zmiotczających mięśnie. W związku z tym podczas zabiegu chirurgicznego może dojść do nieoczekiwanych zdarzeń zagrażających życiu. Dlatego produkt leczniczy Clindamycin hameln powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących te leki.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów przyjmujących klindamycynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną, acenokumarolem lub fluinidionem) notowano zwiększenie wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) czasu krwawienia. Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia krwi.

Induktory i inhibitory CYP3A4 i CYP3A5

Klindamycyna jest metabolizowana przede wszystkim przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP3A5, z wytworzeniem głównego metabolitu sulfotlenku klindamycyny oraz dodatkowo N-demetyloklindamycyny. Dlatego inhibitory CYP3A4 i CYP3A5 mogą zwiększyć stężenie klindamycyny w osoczu. Niektóre przykłady silnych inhibitorów CYP3A4 to itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir i kobicystat. Zaleca się zachować ostrożność, jeśli klindamycyna stosowana jest razem z silnymi inhibitorami CYP3A4. Induktory tych enzymów mogą zwiększać klirens klindamycyny powodując zmniejszenie jej stężenia w osoczu. W prospektywnym badaniu z doustnie podawaną klindamycyną, minimalne stężenia klindamycyny w osoczu zmniejszały się o 80%, jeśli podawano ją jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4. Pacjentów należy obserwować pod kątem zmniejszonej skuteczności leczenia, jeśli klindamycyna jest stosowana jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital.

Dalsze informacje z badań *in vitro* dotyczące interakcji pośredniczonych przez cytochrom, patrz punkt 5.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików po podaniu doustnym i podskórnym nie wykazały zaburzeń płodności ani szkodliwego działania klindamycyny na płód, z wyjątkiem dawek powodujących toksyczność dla matki (patrz punkt 5.3). Badania wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć jaka reakcja wystąpi u ludzi.

U ludzi klindamycyna przenika przez łożysko. Po podaniu wielu dawek, stężenie w płynie owodniowym wynosi około 30% stężenia we krwi matki.

W badaniach klinicznych ogólnoustrojowe podawanie klindamycyny kobietom w ciąży w drugim i trzecim trymestrze nie było związane ze zwiększoną częstością występowania wad wrodzonych. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży w pierwszym trymestrze. Klindamycyna powinna być stosowana w ciąży tylko jeśli jest to niezbędne.

Alkohol benzylovowy przenika przez łożysko (patrz punkt 4.4.).

Karmienie piersią

Klindamycyna przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią w wyniku narażenia na klindamycynę poprzez mleko matki oraz dodatkowe ryzyko kumulacji alkoholu benzylovowego i jego toksyczności (kwasica metaboliczna), produkt leczniczy Clidamycin hameln nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4).

Klindamycyna może wpływać na florę przewodu pokarmowego niemowlęcia i powodować biegunkę, kolonizację drożdżakową błon śluzowych (kandydozę) lub, rzadko, obecność krwi w kale, co wskazuje na możliwe zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem lub może powodować uczulenie. Jeśli wymagane jest dożylnie leczenie klindamycyną matki karmiącej piersią, należy rozważyć alternatywne leczenie zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi leków przeciwdrobnoustrojowych. Jeśli leczenie klindamycyną jest konieczne, niemowlę powinno być uważnie monitorowane ze względu na możliwość wystąpienia biegunki, szczególnie w przypadku stosowania przez dłuższy czas lub w dużych dawkach.

Płodność

Badania płodności na szczurach, którym podawano doustnie klindamycynę, nie wykazały zaburzeń płodności ani wpływu na zdolność rozrodu. Brak danych dotyczących wpływu klindamycyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność oraz bóle głowy mogą ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

W obrębie każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		rzekomo-błoniaste zapalenie jelit związane z antybiotykoterapią [#]				zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia				
Zaburzenia układu immunologicznego				gorączka polekowa, reakcja alergiczna na alkohol benzylowy (tzw. <i>gasping syndrome</i>)	reakcja anafilaktyczna [#]	wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego			zaburzenia smaku, blokada nerwowo-mięśniowa.			senność, zawroty głowy, bóle głowy

Zaburzenia serca			zatrzymanie krążeniowo-oddechowe*			
Zaburzenia naczyniowe		zakrzepowe zapalenie żył	niedociśnienie tętnicze*			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha, wymioty, nudności					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					przemijające zapalenie wątroby z żółtaczką zastoinową	żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		osutka plamkowo-grudkowa, osutka odropodobna, pokrzywka		toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa Johnsona, ang. <i>Stevens Johnson syndrome</i> , SJS), obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, świąd, zapalenie pochwy	wysypka i tworzenie się pęcherzy (reakcja nadwrażliwości)	wysypka polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>acute generalized exanthematous pustulosis</i> , AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					zapalenie wielostawowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						ostre uszkodzenie nerek#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból, ropnie w miejscu wstrzyknięcia			podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby				

Patrz punkt 4.4

* Rzadkie przypadki zgłaszano po zbyt szybkim podaniu dożylnym (patrz punkt 4.2)

Działania niepożądane związane z alkoholem benzylowym

Różne poważne działania niepożądane, takie jak problemy w oddychaniu (tj. *gasping syndrome*) ze skutkiem śmiertelnym u noworodków, ryzyko kumulacji i toksyczności z kwasicą metaboliczną u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią były związane z dożylnym podawaniem alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie zaobserwowano żadnych objawów przedawkowania. Hemodializa oraz dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usunięciu klindamycyny z surowicy. Nie ma żadnej specyficznej odtrutki. Klindamycynę podaje się domięśniowo lub dożylnie, zatem płukanie żołądka nie ma zastosowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy
kod ATC: J01FF01

Mechanizm działania

Choć w warunkach *in vitro* fosforan klindamycyny nie wykazuje aktywności, to wskutek szybkiej hydrolizy *in vivo* związek ten ulega przemianom do farmakologicznie czynnej klindamycyny.

Klindamycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego podobnie jak makrolidy, takie jak erytromycyna, i hamuje syntezę białek. Działanie klindamycyny jest głównie bakteriostatyczne, chociaż wysokie stężenia mogą być powoli bakteriobójcze w stosunku do wrażliwych szczepów.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność jest związana ze stosunkiem pola powierzchni krzywej stężenia niezwiązanego antybiotyku do wartości MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*) dla patogenu (fAUC/MIC).

Mechanizmy oporności

Oporność na klindamycynę może rozwijać się w wyniku poniższych mechanizmów:

Oporność gronkowców i paciorkowców często polega na zwiększonym stopniu wiązania grup metylowych z podjednostką 23S rRNA (tzw. oporność naturalna typu MLSB), co powoduje znaczne zmniejszenie powinowactwa klindamycyny do rybosomu.

Większość szczepów *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA) przejawia oporność naturalną typu MLSB, a co za tym idzie jest oporna na klindamycynę. W leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce oporne na makrolidy nie należy stosować klindamycyny, nawet wtedy, gdy wykazano *in vitro* wrażliwość szczepu, ponieważ leczenie może doprowadzić do wyselekcjonowania drobnoustrojów o naturalnej oporności typu MLSB.

Szczepy o oporności naturalnej typu MLSB wykazują całkowitą oporność krzyżową na działanie klindamycyny, linkomycyny, makrolidów (np. azytromycyny, klarytromycyny, erytromycyny, roksytromycyny, spiramycyny), a także streptograminy B.

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa

Wartości graniczne

Określono następujące wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost wrażliwych i opornych bakterii:

Kliniczne wartości graniczne EUCAST (wersja 10,0, ważna od 2020-01-01)

Patogen	MIC-wartości graniczne (mg/l)	
	Wrażliwy ≤	Oporny >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> grupa A, B, C i G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
<i>Streptococcus</i> spp. grupa viridans ³	0,5	0,5
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i>	4	4
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5

¹Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę może zostać wykryty w teście badającym antagonizm klindamycyny i antybiotyku z grupy makrolidów. Jeśli nie stwierdza się antagonizmu, gatunek należy raportować jako wrażliwy. Jeśli stwierdza się antagonizm, gatunek należy raportować jako oporny i rozważyć dodanie do wyniku komentarza: „Klindamycyna może być stosowana w krótkotrwałym leczeniu łżejszych zakażeń skóry i tkanki podskórnej, ponieważ w trakcie takiego leczenia jest małe prawdopodobieństwo rozwoju oporności konstytutywnej.”

² Nie jest znane kliniczne znaczenie indukcyjnego mechanizmu oporności na klindamycynę w skojarzonym leczeniu ciężkich zakażeń *S. pyogenes*.

³ Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę może zostać wykryty w teście badającym antagonizm klindamycyny i antybiotyku z grupy makrolidów. Jeśli nie stwierdza się antagonizmu, gatunek należy raportować jako wrażliwy. Jeśli stwierdza się antagonizm, gatunek należy raportować jako oporny.

⁴ Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę może wystąpić w przypadku *Corynebacteria*. Można go wykryć poprzez antagonizm aktywności klindamycyny przez makrolid. Znaczenie kliniczne jest nieznane. Obecnie nie ma zaleceń dotyczących przeprowadzania badań.

Częstość występowania oporności nabytej

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem położenia geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Jeżeli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub nieskuteczności leczenia, należy dokonać weryfikacji diagnozy mikrobiologicznej oraz wrażliwości drobnoustroju na klindamycynę.

Częstość występowania oporności nabytej w Europie na podstawie danych z ostatnich 5 lat z krajowych niemieckich projektów i badań nadzoru nad opornością (Z.A.R.S. styczeń 2017).

Gatunki zwykle wrażliwe

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie

Actinomyces israelii[°]

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus spp grupa viridans[^] °

Drobnoustroje beztlenowe

Bacteroides spp. (z wyjątkiem *B. fragilis*)

Clostridium perfringens °

Fusobacterium spp. °

Peptoniphilus spp. °

Peptostreptococcus spp. °

Prevotella spp. °

Propionibacterium spp. °

Veillonella spp. °

Inne drobnoustroje

Chlamydia trachomatis °

Chlamydophila pneumoniae °

Gardnerella vaginalis °

Mycoplasma hominis °

Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (oporny na metycylinę)⁺

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne

Moraxella catarrhalis[§]

Drobnoustroje beztlenowe

Bacteroides fragilis

Gatunki z wrodzoną odpornością

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Drobnoustroje beztlenowe

Clostridium difficile

Drobnoustroje beztlenowe

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

° Brak uaktualnionych danych w momencie opublikowania tabel. Pierwotne publikacje, artykuły dotyczące standardów naukowych i wytyczne terapeutyczne zakładają wrażliwość patogenu.

§ Większość gatunków naturalnie wrażliwych wykazuje umiarkowaną oporność.

+ Co najmniej w jednym regionie stwierdza się odsetek szczepów opornych przekraczający 50%.

^ Łączna nazwa obejmująca heterogenną grupę paciorkowców. Odsetek szczepów opornych może być różny w zależności od gatunku paciorkowców.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klindamycyny fosforan jest rozpuszczalnym w wodzie estrem do stosowania pozajelitowego. Po podaniu pozajelitowym biologicznie nieaktywny ester fosforanu klindamycyny ulega hydrolizie do klindamycyny. Potem klindamycyna występuje w organizmie jako wolna zasada (postać czynna). Estrzy należy uważać za proleki. Po podaniu dożylnym 300 mg średnie stężenie w surowicy po jednej godzinie wynosi około 4 do 6 µg/ml. Po podaniu domięśniowym 300 mg, najwyższe stężenie w surowicy po 3 godzinach wynosi około 6 µg/ml.

Dystrybucja

Stopień wiązania klindamycyny z białkami osocza zależy od jej stężenia i osiąga w przedziale terapeutycznym wartość pomiędzy 40% a 94%.

Klindamycyna łatwo przenika do tkanek, przez barierę krew-łożysko oraz do mleka matki. Stopień dyfuzji do przestrzeni podpajęczynówkowej jest niewystarczający nawet w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Duże stężenia osiągane są w tkance kostnej, mazi stawowej, płynie otrzewnowym, płynie opłucnowym, płwocinach i ropie. Jednocześnie w surowicy notowano następujące stężenia substancji czynnej: w tkance kostnej 40% (20%-75%), mazi stawowej 50%, płynie otrzewnowym 50%, płynie opłucnowym 50%-90%, płwocinach 30%-75% i w ropie 30%.

Metabolizm

Metabolizm klindamycyny zachodzi głównie w wątrobie.

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiej wątroby i mikrosomów jelitowych wykazały, że klindamycyna jest głównie utleniana przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP3A5, z wytworzeniem klindamycyny sulfotlenku i drugorzędного metabolitu, N-demetyloklindamycyny.

Okres półtrwania klindamycyny w surowicy wynosi w przybliżeniu 3 godziny u dorosłych pacjentów i około 2 godziny u dzieci. Okres półtrwania wydłuża się u pacjentów z niewydolnością nerek oraz umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Niektóre metabolity wykazują działanie mikrobiologiczne (pochodna N-demetylowa i sulfotlenek).

Produkty lecznicze nasilające działanie enzymów wątrobowych skracają średni czas utrzymywania się klindamycyny w organizmie.

Badania *in vitro* wskazują, że klindamycyna nie hamuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP2D6. Z tego względu mało prawdopodobne są klinicznie istotne interakcje pomiędzy klindamycyną a podawanymi jednocześnie lekami metabolizowanymi przez te enzymy CYP. Na podstawie danych *in vitro* doustnie podawana klindamycyna może hamować jelitowy CYP3A4, ale klinicznie istotny wpływ podawanej pozajelitowo klindamycyny na jednocześnie podawane produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4 jest mało prawdopodobny.

Eliminacja

Z kałem wydalone jest 2/3, a z moczem 1/3 dawki klindamycyny. Mniej niż 10% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Klindamycyna nie może być dializowana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego klindamycyny.

Genotoksyczność

Przeprowadzone badania genotoksyczności obejmują test mikrojądrowy u szczurów oraz test Amesa Salmonella Reversion. Wyniki obu testów były negatywne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach rozwoju płodu u szczurów po podaniu doustnym oraz w badaniach rozwoju płodu u szczurów i królików po podaniu podskórnym klindamycyny, toksyczność rozwojową obserwowano tylko przy dawkach, które powodowały toksyczność matczyną.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów i królików, którym podawano klindamycynę doustnie (tylko szczury) i podskórną, nie wykazały dowodów na płodność lub uszkodzenie płodu, z wyjątkiem dawek, które powodowały toksyczność matczyną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy (E 1519)

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Klindamycyny nie wolno podawać razem z ampicyliną, solą sodową fenytoiny, barbituranami, aminofiliną, glukonianem wapnia, solą sodową ceftriaksonu, cyprofloksacyną, difenylohydantoiną, chlorowodorkiem idarubicyny, siarczanem magnezu i chlorowodorkiem ranitydyny we wstrzyknięciu mieszanym. Niniejszy produkt leczniczy należy podawać oddzielnie.

Roztwory soli klindamycyny mają niskie pH i można spodziewać się niezgodności z preparatami alkalicznymi lub z produktami leczniczymi niestabilnymi w niskim pH.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta ampulka: 2 lata

Otwarta ampulka: Produkt należy podać natychmiast po otwarciu pojemnika.

Po rozcieńczeniu:

Potwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy lub roztworem Ringera z mleczanami przez 48 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, wówczas odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego przed użyciem ponosi użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać roztworu dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że produkt leczniczy został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 2 mL lub 5 mL zawierające 2 mL lub 4 mL roztworu.

Wielkości opakowań:

2 mL: 5, 10 lub 100 ampułek

4 mL: 5, 10 lub 100 ampułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Do podania w infuzji dożylniej, produkt leczniczy należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy lub roztworem Ringera z mleczanami. Stężenie klindamycyny nie powinno wynosić więcej niż 18 mg/ml.

Roztwór należy obejrzyć przed użyciem, a także po rozcieńczeniu. Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26860

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-01-14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-03-24