

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clindamycin Noridem, 150 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera 150 mg klindamycyny (w postaci fosforanu).

Każda ampułka 2 mL zawiera 300 mg klindamycyny (w postaci fosforanu).

Każda ampułka 4 mL zawiera 600 mg klindamycyny (w postaci fosforanu).

Każda ampułka 6 mL zawiera 900 mg klindamycyny (w postaci fosforanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mL roztworu zawiera do 7,72 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

pH: 5,50–7,00

Osmolalność: 760-900 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Clindamycin Noridem jest wskazany do leczenia wymienionych poniżej ciężkich zakażeń bakteriami wrażliwymi na klindamycynę u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- zakażeń kości i stawów,
- przewlekłego zapalenia zatok przynosowych,
- zakażeń dolnych dróg oddechowych,
- zakażeń w obrębie jamy brzusznej,
- zakażeń w obrębie miednicy mniejszej i zakażeń żeńskich narządów rozrodczych,
- zakażeń skóry i tkanek miękkich,
- zakażeń zębopochodnych,
- bakteriemii, o której wiadomo lub podejrzewa się, że jest związana z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej

oraz

- zakażeń oportunistycznych wywołanych przez *Toxoplasma gondii* lub *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych pacjentów z upośledzeniem odporności.

W zakażeniach bakteriami tlenowymi klindamycyna stanowi leczenie zamiennie w przypadku gdy inne antybiotyki są nieskuteczne lub przeciwwskazane (np. alergii na penicyliny). W zakażeniach

bakteriami beztlenowymi klindamycynę można traktować jako leczenie z wyboru. W zakażeniach wielobakteryjnych należy rozważyć stosowanie skojarzenia z innym lekiem aktywnym wobec bakterii Gram-ujemnych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież powyżej 12 lat

- w leczeniu ciężkich zakażeń: od 1800 do 2700 mg klindamycyny na dobę w dwóch do czterech równych dawkach, typowo w połączeniu z antybiotykiem o dobrej skuteczności wobec tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- lub w leczeniu łagodniejszych zakażeń: od 1200 do 1800 mg klindamycyny na dobę w trzech lub czterech równych dawkach.

Zwykle maksymalna dobową dawką dla dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat wynosi 2700 mg klindamycyny w dwóch do czterech równych dawkach. W zagrażających życiu zakażeniach stosowano dawki do 4800 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 12 lat):

Poważne zakażenia: 15-25 mg/kg/dobę w trzech lub czterech równych dawkach.

Bardzo ciężkie zakażenia: 25-40 mg/kg/dobę w trzech lub czterech równych dawkach. W bardzo ciężkich zakażeniach zaleca się podawać dzieciom nie mniej niż 300 mg/dobę niezależnie od masy ciała.

Dawkowanie klindamycyny powinno być uzależnione od całkowitej masy ciała, również w przypadkach otyłości.

Maksymalna dawka dobową nie może przekraczać dawki dla dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Okres półtrwania, objętość dystrybucji i klirens oraz stopień wchłaniania po podaniu fosforanu klindamycyny nie ulegają zmianie wraz z wiekiem. Analiza danych z badań klinicznych nie ujawniła związanego z wiekiem zwiększenia toksyczności. W związku z tym nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, o ile ich czynności wątroby i nerek są prawidłowe (zgodne z normami dla wieku). Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę, podano w punkcie 4.4.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U pacjentów z chorobami wątroby o stopniu umiarkowanym do ciężkiego okres półtrwania klindamycyny w fazie eliminacji jest wydłużony. Obniżenie dawki przeważnie nie jest konieczne, jeśli klindamycyna jest podawana co 8 godzin. Należy natomiast monitorować stężenie klindamycyny u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. W zależności od wyników może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między podawaniem leku.

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

W chorobach nerek okres półtrwania klindamycyny w fazie eliminacji jest wydłużony, nie ma jednak konieczności zmniejszania dawki, jeśli upośledzenie czynności nerek jest łagodne do umiarkowanego. Należy natomiast monitorować stężenie klindamycyny u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek oraz bezmoczem. W zależności od wyników może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między podawaniem leku o 8, a nawet 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów hemodializowanych

Klindamycyna nie jest usuwana z organizmu podczas hemodializy. Nie ma więc potrzeby stosowania dodatkowych dawek przed hemodializą lub po niej.

Czas trwania leczenia

W przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia β -hemolizującymi paciorkowcami leczenie klindamycyną należy kontynuować przez co najmniej 10 dni, aby zapobiec gorączce reumatycznej i kłębuszkowemu zapaleniu nerek.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Clindamycin Noridem jest podawany we wstrzyknięciach domięśniowych lub infuzjach dożylnych.

Należy rozcieńczyć produkt leczniczy Clindamycin Noridem przed podaniem dożylnym, a infuzja powinna trwać co najmniej 10-60 minut. Stężenie nie powinno przekraczać 18 mg klindamycyny na mL roztworu.

Nie należy rozcieńczać produktu leczniczego Clindamycin Noridem przed podaniem domięśniowym.

Nie zaleca się podawania większej dawki niż 600 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.) ani podawania większej dawki niż 1,2 g w pojedynczej, godzinnej infuzji.

Można też podać ten produkt leczniczy w postaci pojedynczej, szybkiej infuzji pierwszej dawki, a następnie ciągłej infuzji dożylnej (i.v.).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Istnieją doniesienia o ciężkich reakcjach nadwrażliwości u pacjentów leczonych klindamycyną, w tym ciężkich reakcjach skórnych, takich jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). W przypadku reakcji nadwrażliwości lub ciężkiej reakcji skórnej należy odstawić klindamycynę i włączyć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Alergia

Ciężkie reakcje skórne mogą wystąpić już po pierwszym zastosowaniu. W takim przypadku należy niezwłocznie odstawić klindamycynę i zastosować standardowe metody leczenia ratunkowego.

W niektórych okolicznościach klindamycyna może stanowić leczenie zamienne u pacjentów z alergią na penicylinę (nadwrażliwością na penicylinę). Nie ma doniesień na temat alergii krzyżowej pomiędzy klindamycyną i penicyliną, i nie jest ona prawdopodobna, sądząc na podstawie różnic strukturalnych między tymi substancjami. Jednakże istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach reakcji anafilaktycznej (nadwrażliwości) na klindamycynę u osób z alergią na penicylinę. Należy brać to pod uwagę podczas leczenia klindamycyną pacjenta, u którego występuje alergia na penicylinę.

Zapalenie jelita

Klindamycynę należy stosować wyłącznie w leczeniu poważnych zakażeń. Podczas rozpatrywania użycia klindamycyny lekarz powinien uwzględnić rodzaj zakażenia i potencjalne ryzyko biegunki, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach zapalenia jelita w trakcie stosowania klindamycyny, a nawet po dwóch lub trzech tygodniach po jej podawaniu. Choroba prawdopodobnie będzie mieć cięższy przebieg u pacjentów w podeszłym wieku lub w stanie wyniszczenia organizmu.

Istnieją doniesienia o bieguncie związanej z *Clostridioides difficile* (CDAD) przy stosowaniu niemal każdego środka przeciwbakteryjnego, w tym klindamycyny. Ma ona postać od łagodnej biegunki do prowadzącego do zgonu zapalenia jelita.

Leczenia środkami przeciwbakteryjnymi zaburza prawidłową mikroflorę jelita, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. *C. difficile* wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do występowania CDAD i stanowią główną przyczynę biegunki związanej z antybiotykoterapią.

Hiperwirulentne szczepy *C. difficile* powiązano z większą chorobowością i śmiertelnością, jako że takie infekcje mogą być antybiooporne i wymagać przeprowadzenia kolektomii.

U pacjentów z biegunką po zastosowaniu antybiotykoterapii należy koniecznie uwzględnić rozpoznanie CDAD.

Konieczne jest uważne prowadzenie wywiadu, ponieważ CDAD może wystąpić nawet do dwóch miesięcy od antybiotykoterapii.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia rozpoznania biegunki związanej z antybiotykoterapią lub związanego z antybiotykoterapią zapalenia jelita należy odstawić bieżące leczenie środkiem przeciwbakteryjnym, w tym klindamycyną, i natychmiast włączyć odpowiednie środki terapeutyczne. W takiej sytuacji przeciwwskazane są również środki hamujące perystaltykę jelit.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- upośledzenie czynności wątroby i/lub nerek (patrz punkt 4.2),
- zaburzenia przewodzenia impulsów nerwowych do mięśni (miastenia, choroba Parkinsona itp.),
- choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. wcześniejsze zapalenia jelita grubego),
- atopia.

Podawanie w postaci bolusa

Szybkie wstrzyknięcie dożylnie może mieć silnie szkodliwy wpływ na serce (patrz punkt 4.8) i nie należy go wykonywać.

Badania laboratoryjne podczas terapii

U niemowląt które nie ukończyły pierwszego roku życia i w przypadku terapii długotrwałej (powyżej 10 dni) należy regularnie monitorować wyniki morfologii krwi oraz czynności nerek i wątroby.

Ostre uszkodzenie nerek

Istnieją rzadkie doniesienia o ostrym uszkodzeniu nerek, w tym ostrej niewydolności nerek.

U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami nerek lub jednocześnie przyjmujących leki toksycznie działające na nerki należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Zakażenia niewrażliwymi patogenami

Długotrwałe i powtarzane podawanie klindamycyny może prowadzić do nadkażenia i/lub kolonizacji skóry lub błon śluzowych opornymi patogenami lub drożdżakami.

Nie należy stosować klindamycyny w ostrych zakażeniach dróg oddechowych o etiologii wirusowej. Klindamycyna nie jest odpowiednia do leczenia zapalenia opon mózgowych, ponieważ stężenie antybiotyku w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niewystarczające.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i odpowiedniego dawkowania u noworodków w pierwszym miesiącu życia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 7,72 mg sodu na mL, co odpowiada 0,39% maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych, wynoszącej 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści witaminy K

Istnieją doniesienia o podwyższonych wartościach wskaźników krzepnięcia krwi (PT/INR) i/lub krwawieniach u pacjentów leczonych klindamycyną w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną, acenokumarolem i fluindionem). W związku z tym należy często kontrolować parametry krzepnięcia u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.

Erytromycyna

O ile to możliwe, należy unikać łączenia klindamycyny z erytromycyną, ponieważ w badaniach *in vitro* zaobserwowano, że klindamycyna ma działanie antagonistyczne wobec erytromycyny.

Linkomycyna

Patogeny wykazują oporność krzyżową między klindamycyną a linkomycyną.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Jako że klindamycyna ma działanie hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie. Może to prowadzić do nieoczekiwanych, stanowiących zagrożenie życia zdarzeń podczas zabiegów chirurgicznych.

Klindamycyna jest głównie metabolizowana z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu z udziałem CYP3A5, przy czym jej głównym metabolitem jest sulfotlenek klindamycyny, a metabolitem pobocznym N-dimetyloklindamycyna. W związku z tym inhibitory CYP3A4 i CYP3A5 mogą zwiększać stężenie klindamycyny w osoczu. Do silnych inhibitorów CYP3A4 należy na przykład itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir i kobicystat. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu klindamycyny i silnych inhibitorów CYP3A4. Induktory tych enzymów mogą zwiększyć klirens klindamycyny, prowadząc do zmniejszenia stężenia klindamycyny w osoczu. W prospektywnym badaniu podawanej doustnie klindamycyny stężenie minimalne klindamycyny obniżało się o 80% przy jednoczesnym podawaniu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4. Należy obserwować pacjentów w kierunku obniżonej skuteczności leczenia, jeśli klindamycyna jest podawana z silnym induktorem CYP3A4, takim jak ryfampicyna, dziurawiec (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital.

Badania *in vitro* wskazują, że klindamycyna nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP2D6. Dlatego też istotne klinicznie interakcje pomiędzy klindamycyną a podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy CYP są mało prawdopodobne. Na podstawie danych *in vitro* zakłada się, że podawana doustnie klindamycyna może hamować CYP3A4, lecz istotny klinicznie wpływ podawanej pozajelitowo klindamycyny na stosowane w skojarzeniu produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP3A4 jest mało prawdopodobny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W dużym badaniu z udziałem ciężarnych kobiet, w którym badano około 650 noworodków narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie stwierdzono zwiększenia częstości wad wrodzonych. Ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania klindamycyny podczas ciąży jest jednak niewystarczająca.

W badaniach klinicznych z udziałem ciężarnych kobiet podawanie układowe klindamycyny podczas drugiego i trzeciego trymestru nie wiązało się ze zwiększoną częstością nieprawidłowości wrodzonych. Nie są dostępne dobrze zaprojektowane i kontrolowane badania z udziałem kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

Klindamycyna przenika przez łożysko. Zakłada się, że stężenie w tkankach płodu może osiągnąć poziom terapeutyczny.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród i rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Powinno się stosować produkt leczniczy Clindamycin Noridem wyłącznie, gdy inne opcje leczenia są niedostępne.

Karmienie piersią

Klindamycyna jest wydzielana z ludzkim mlekiem, istnieje więc ryzyko oddziaływania na noworodki/niemowlęta karmione mlekiem leczonych kobiet. Te działania obejmują ryzyko uczulenia, wysypki skórnej, biegunki, krwi w stolcu i kolonizacji drożdżakami. Nie należy stosować leku Clindamycin Noridem podczas karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły wpływu na płodność. Nie ma danych dotyczących wpływu klindamycyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clindamycin Noridem wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane, jak zawroty głowy, senność i ból głowy mogą ograniczać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W pojedynczych przypadkach obserwowano działania niepożądane (np. wstrząs anafilaktyczny, patrz punkt 4.8), z powodu których pacjenci nie byli w stanie czynnie uczestniczyć w ruchu drogowym lub obsługiwać maszyn, czy też pracować bez odpowiednich środków ostrożności z powodu zaburzeń koordynacji.

4.8 Działania niepożądane

a) Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Przyjęto następującą konwencję dotyczącą częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ to $<1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie częstości wymieniono działania niepożądane według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		rzekomobłoniaste zapalenie jelit ^{*#}				zapalenie jelit wywołane <i>Clostridioides difficile</i> [*] ,

						zakażenie pochwy*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza*, neutropenia*, trombocytopenia*, leukopenia*, eozynofilia				
Zaburzenia układu immunologicznego				gorączka polekowa	reakcja anafilaktyczna*,#	wstrząs anafilaktyczny*, reakcja anafilaktoidalna*, nadwrażliwość*
Zaburzenia układu nerwowego			zaburzenia smaku, efekt blokady nerwowo-mięśniowej			ból głowy, senność, zawroty głowy
Zaburzenia serca			zatrzymanie krążenia§			
Zaburzenia naczyniowe		zakrzepowe zapalenie żył	niedociśnienie§			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty;					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					przejściowe zapalenie wątroby z żółtaczką cholestatyczną	żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka grudkowo-płamkowa, wysypka odropodobna*, pokrzywka		toksyczna nekroliza naskórka (TEN)*, zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, zespół Lyella, obrzęk naczyń oruchowy*, złuszcza	wysypka i tworzenie się pęcherzy (reakcja nadwrażliwości)	osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)*, ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP)*

				jące zapalenie e skóry*, pęcherz owe zapalenie e skóry*, rumień wielopo staciow y*, świąd, zapalenie e pochwy		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					zapalenie wielostawo we	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						ostre uszkodzenie nerek [#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból, ropień w miejscu podania			podrażnienie w miejscu podania [*]
Badania diagnostyczne		nieprawidłow ości wyników prób wątrobowych				

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu

[#]Patrz punkt 4.4.

[§]Rzadkie przypadki zgłaszane po zbyt szybkim podaniu dożylnym (patrz punkt 4.2).

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

Nie zaobserwowano do tej pory żadnych objawów przedawkowania. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie stanowią skutecznej metody usuwania substancji z organizmu. Nie ma znanego, swoistego antidotum.

Produkt leczniczy Clindamycin Noridem jest podawany domięśniowo lub dożylnie, przez co płukanie żołądka nie ma zastosowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Klindamycyna wiąże podjednostkę 50S rybosomu bakteryjnego i hamuje syntezę białek.

Klindamycyna wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne.

Właściwości farmakodynamiczne

Skuteczność zależy przede wszystkim od okresu, w którym stężenie leku przekracza minimalne stężenie hamujące (MIC) patogen.

Mechanizm(y) oporności

Poniżej wymieniono możliwe mechanizmy oporności na klindamycynę.

Oporność na gronkowce i paciorkowce często wynika ze zwiększonego wiązania grup metylowych do 23S rRNA (tzw. oporność konstytutywna typu MLSB), co znacząco zmniejsza powinowactwo wiązania klindamycyny do rybosomów.

Większość metycylinoopornych szczepów *S. aureus* (MRSA) wykazuje oporność konstytutywną typu MLSB i jest tym samym oporna na klindamycynę. Nie należy stosować klindamycyny w zakażeniach gronkowcami opornymi na makrolidy, nawet po potwierdzeniu wrażliwości w teście *in vitro*, ponieważ takie leczenie może doprowadzić do selekcji mutantów o konstytutywnej oporności typu MLSB. Szczepy o konstytutywnej oporności typu MLSB wykazują pełną oporność krzyżową na klindamycynę, wraz z linkomycyną, makrolidami (np. azytromycyną, klarytromycyną, erytromycyną, roksytromycyną, spiramycyną), jak również streptograminą B.

Wartości graniczne

Podczas badań klindamycyny stosowano serie typowych rozcieńczeń. Stwierdzone wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost wrażliwych i opornych bakterii podano poniżej. EUCAST (wersja 13.0, obowiązująca od 01.01.2023)

Kliniczne wartości graniczne

Patogen	Wrażliwość	Oporność
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C, G) ^{1, 2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococci z grupy viridans ⁴	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁵	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę można wykryć na podstawie antagonizmu aktywności klindamycyny wobec leku z grupy makrolidów. Jeśli nie zostanie wykryta, zgłosić wrażliwość. Jeśli zostanie wykryta, zgłosić oporność i rozważyć dodanie do raportu następującego komentarza: „Można mimo to zastosować klindamycynę w krótkotrwałej terapii mniej poważnych zakażeń skóry i tkanek miękkich, jako że istnieje niewielkie ryzyko wytworzenia się oporności konstytutywnej podczas takiego leczenia.”

²Istotność kliniczna indukcyjnego mechanizmu oporności na klindamycynę w skojarzonym leczeniu ciężkich zakażeń *S. pyogenes* jest nieznana.

³Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę można wykryć na podstawie antagonizmu aktywności klindamycyny wobec leku z grupy makrolidów. Jeśli nie zostanie wykryta, zgłosić wrażliwość. Jeśli zostanie wykryta, zgłosić oporność.

⁴Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę można wykryć na podstawie antagonizmu aktywności klindamycyny wobec leku z grupy makrolidów. Jeśli nie zostanie wykryta, zgłosić oznaczenie na podstawie klinicznych wartości granicznych. Jeśli zostanie wykryta, zgłosić oporność.

⁵U *Corynebacteria* może wystąpić indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę. Można ją wykryć na podstawie antagonizmu aktywności klindamycyny wobec leku z grupy makrolidów. Istotność kliniczna jest nieznana. Nie ma obecnie rekomendacji dotyczących oznaczeń.

Częstość występowania nabytej oporności

Częstość występowania nabytej oporności u poszczególnych gatunków zależy od położenia geograficznego i jest zmienna w czasie, dlatego należy korzystać z lokalnych informacji o oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, jeśli oporność na danym obszarze powoduje, że zasadność użycia danego środka, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa. Zaleca się zweryfikowanie rozpoznania mikrobiologicznego oraz wrażliwości drobnoustroju szczególnie w ciężkich zakażeniach oraz przy nieskuteczności leczenia.

Gatunki typowo wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci</i> z grupy „viridans” [^]
Bakterie beztlenowe
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Bacteroides spp.</i> [°] (oprócz <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> [°]
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i> [°]
<i>Veillonella spp.</i> [°]
Inne mikroorganizmy
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>

Gatunki, u których może występować problem nabytej oporności
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metycylinooporny) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³

Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>

Mikroorganizmy pierwotnie odporne
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridioides difficile</i>
Inne mikroorganizmy
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

°W momencie wydania tabeli nie były dostępne żadne aktualizacje danych. Powiązana literatura, literatura dotycząca standardów naukowych i wytyczne dotyczące terapii zakładają wrażliwość.

\$Większość izolatów naturalnie wrażliwych wykazuje umiarkowaną oporność.

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

^Łączna nazwa obejmująca heterogenną grupę paciorkowców. Odsetek szczepów opornych zależy od gatunku paciorkowca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Różnice między pochodnymi klindamycyny występują tylko do wchłonięcia produktu i rozpadu wiązań estrowych. Następnie klindamycyna występuje w organizmie jako wolna zasada (postać czynna). Estry należy traktować jako proleki. Fosforan klindamycyny jest rozpuszczalnym w wodzie estrem do podawania drogą pozajelitową. Po wstrzyknięciu dawki 300 mg domięśniowo maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 6 µg/mL i jest osiągane po 3 godzinach, natomiast po podaniu dawki 300 mg dożylnie średnie stężenie klindamycyny w surowicy po jednej godzinie wynosi około 4 do 6 µg/mL.

Dystrybucja

Stopień wiązania klindamycyny z białkami osocza zależy od jej stężenia i w przedziale terapeutycznym wynosi od 40% do 94%.

Klindamycyna łatwo przenika do tkanek, przechodzi przez barierę krew-łożysko oraz jest wydzielana z mlekiem matki. Stopień dyfuzji do przestrzeni podopajęczynówkowej jest niedostateczny nawet w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Duże stężenia obserwowano w tkance kostnej, mazi stawowej, płynie otrzewnowym, płynie opłucnowym, płwocinie i ropie. Stwierdzono następujące stężenia substancji czynnej względem stężenia w surowicy: w tkance kostnej 40% (20%-75%), mazi stawowej 50%, płynie otrzewnowym 50%, płynie opłucnowym 50%-90%, płwocinie 30%-75% i w ropie 30%.

Metabolizm

Klindamycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie.

Badania *in vitro* na ludzkiej wątrobie i mikrosomach jelitowych wykazały, że klindamycyna ulega utlenianiu głównie z udziałem CYP3A4 i w niewielkim stopniu z udziałem CYP3A5, tworząc sulfotlenek klindamycyny i pomniejszy metabolit, N-demetyloklindamycynę.

Okres półtrwania klindamycyny w surowicy wynosi około 3 godzin u dorosłych i około 2 godzin u dzieci. U pacjentów z niewydolnością nerek oraz umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby okres półtrwania jest dłuższy.

Niektóre metabolity są aktywne mikrobiologicznie (pochodna N-demetylowa i sulfotlenek). Produkty lecznicze będące induktorami enzymów wątrobowych skracają średni czas utrzymywania się klindamycyny w organizmie.

Eliminacja

Dawka klindamycyny jest wydalana w 2/3 z kałem i w 1/3 z moczem. Mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Klindamycyna nie może zostać usunięta z organizmu podczas hemodializy.

Pacjenci otyli – dzieci od 2 do 18 lat wyłącznie i dorośli od 18 do 20 lat:

Analiza danych farmakokinetycznych u pacjentów otyłych – dzieci w wieku od 2 do poniżej 18 lat i dorosłych w wieku od 18 do 20 lat – wykazała, że klirens klindamycyny oraz objętość dystrybucji znormalizowana względem całkowitej masy ciała były porównywalne z osobami o prawidłowej masie ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawami zatrucia u zwierząt była zmniejszona aktywność oraz drgawki.

Po wielokrotnym podaniu domięśniowym (i.m.) klindamycyny psom obserwowano zwiększenie wartości wyników oznaczeń enzymów AspAT i AlAT oraz nieznaczne zwiększenie masy wątroby bez udokumentowanych zmian morfologicznych. Długotrwałe podawanie klindamycyny psom powodowało uszkodzenia błony śluzowej żołądka oraz pęcherzyka żółciowego.

Po podaniu domięśniowym i podskórnym obserwowano lokalny odczyn w miejscu wstrzyknięcia (stan zapalny, wylew podskórny oraz uszkodzenie tkanki), jednak stężenie podawanego roztworu było znacznie wyższe niż maksymalne stężenie terapeutyczne.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczości klindamycyny.

Genotoksyczność

Przeprowadzone badania genotoksyczności objęły test mikrojądrowy na szczurach i test Ames na pałeczkach Salmonelli. W obu przypadkach wyniki były ujemne.

Toksyczny wpływ na rozwój

Podczas badań nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów po podaniu doustnym klindamycyny oraz u szczurów i królików po podaniu podskórnym klindamycyny toksyczny wpływ na rozwój obserwowano wyłącznie w dawkach, które były toksyczne dla matki.

Przeprowadzone na szczurach i królikach badania nad podawaną doustnie (tylko szczury) i podskórną klindamycyną nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność ani uszkodzeń zarodka lub płodu, chyba że dawka była toksyczna dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek 5N (do ustalenia pH)

Kwas solny 5N (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujące substancje czynne wykazują niezgodność fizyczną z klindamycyną: ampicylina, aminofilina, barbiturany, glukonian wapnia, ceftriakson sodowy, cyprofloksacyna, difenylohydantoina, chlorowodorek idarubicyny, siarczan magnezu, fenytoina sodowa i chlorowodorek ranitydyny. Roztwory soli klindamycyny mają niskie pH i można z dużym prawdopodobieństwem oczekiwać niezgodności z preparatami alkalicznymi oraz produktami leczniczymi, które są niestabilne w niskim pH.

Nie można mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temperaturze 25°C oraz w temperaturze 2-8°C w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) oraz glukozy 50 mg/mL (5%), w stężeniach klindamycyny wynoszących 6 albo 18 mg/mL w polipropylenowym worku infuzyjnym.

Z perspektywy mikrobiologicznej produkt należy zastosować niezwłocznie, chyba że proces rozcieńczania wyklucza ryzyko zakażenia mikrobiologicznego. Jeśli gotowy roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I zawierające 2 mL, 4 mL lub 6 mL roztworu, w tekturowych pudełkach zawierających 1, 5, 10 lub 25 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy rozcieńczyć produkt leczniczy Clindamycin Noridem przed podaniem dożylnym (nie przekraczać 18 mg klindamycyny na mL), a infuzja powinna trwać co najmniej 10-60 minut (nie przekraczać 30 mg/min). Nie wolno wstrzykiwać leku w postaci bolusa dożylnego.

Dawka klindamycyny	Ilość rozcieńczalnika	Minimalny czas infuzji
300 mg	50 mL	10 minut
600 mg	50 mL	20 minut
900 mg	50-100 mL	30 minut
1200 mg	100 mL	60 minut

Można rozcieńczać produkt leczniczy Clindamycin Noridem roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub glukozy 50 mg/mL (5%).

Podanie domięśniowe jest wskazane, gdy infuzja dożylna jest niemożliwa z dowolnej przyczyny.

Wyłącznie do użytku jednorazowego.

Należy skontrolować produkt leczniczy wzrokowo przed zastosowaniem, również po rozcieńczeniu. Można stosować wyłącznie klarowne roztwory, niezawierające widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO