

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clindamycin Kabi, 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu do wstrzykiwań/ koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg klindamycyny (w postaci fosforanu).

Jedna ampułka 2 ml zawiera 300 mg klindamycyny.

Jedna ampułka 4 ml zawiera 600 mg klindamycyny.

Jedna ampułka 6 ml zawiera 900 mg klindamycyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 9 mg alkoholu benzylowego i 8,5 mg sodu w każdym ml roztworu.

Zawartość sodu odpowiada 0,43% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Clindamycin Kabi przeznaczony jest do leczenia następujących ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klindamycynę (patrz punkt 5.1). W przypadku zakażeń drobnoustrojami tlenowymi klindamycyna stanowi alternatywne leczenie wówczas, gdy inne leki przeciwbakteryjne są nieskuteczne lub przeciwwskazane (np. w przypadku alergii na penicyliny). W zakażeniach drobnoustrojami beztlenowymi można rozważyć zastosowanie klindamycyny jako leku pierwszego wyboru.

- Zakażenia kości i stawów wywołane przez gronkowce, takie jak zapalenie kości i szpiku oraz infekcyjne zapalenie stawów.
- Przewlekłe zapalenie zatok wywołane przez drobnoustroje beztlenowe.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych, takie jak:
 - zachłystowe zapalenie płuc, ropień płucny, martwicze zapalenie płuc i ropniak.Jeśli podejrzewa się, że zakażenie płuc jest wywołane przez wiele drobnoustrojów należy w skojarzeniu zastosować produkt leczniczy działający na bakterie Gram-ujemne, by objąć leczeniem ewentualne zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi.
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej, takie jak zapalenie otrzewnej i ropień brzuszny, gdy leczeniem z wyboru jest klindamycyna w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na tlenowe bakterie Gram-ujemne.
- Zakażenia w obrębie miednicy i żeńskich narządów płciowych, takie jak zapalenie miednicy (ang. pelvic inflammatory disease, PID), zapalenie błony śluzowej macicy, zakażenia

- okołopochwowe, ropień jajowodowo-jajnikowy, zapalenie jajowodu, zapalenie przymacicza, gdy jednocześnie podawany jest inny antybiotyk działający na tlenowe bakterie Gram-ujemne.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli pacjenci i młodzież w wieku powyżej 12 lat

- W leczeniu ciężkich zakażeń (takich jak zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zakażenia w obrębie miednicy u kobiet lub inne ciężkie zakażenia):
12 do 18 ml produktu leczniczego Clindamycin Kabi na dobę (co odpowiada od 1800 do 2700 mg klindamycyny) w 2 do 4 równych dawkach, zazwyczaj w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na tlenowe bakterie Gram-ujemne.
- W leczeniu mniej skomplikowanych zakażeń:
8 do 12 ml produktu leczniczego Clindamycin Kabi na dobę (co odpowiada od 1200 do 1800 mg klindamycyny) w 3 lub 4 równych dawkach.

Zazwyczaj stosowana maksymalna dawka dobową u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku powyżej 12 lat wynosi 18 ml produktu leczniczego Clindamycin Kabi (co odpowiada 2700 mg klindamycyny) w 2 do 4 równych dawkach. W zakażeniach zagrażających życiu podawano dawki do 4800 mg/dobę.

W pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym (*im*) nie zaleca się podawania dawki większej niż 600 mg, a w pojedynczej infuzji trwającej 1 godzinę dawki większej niż 1,2 g. Alternatywnie, pierwszą dawkę produktu leczniczego można podać w postaci pojedynczej, szybkiej infuzji, po której nastąpi ciągła infuzja dożylna (*iv*).

Dzieci

Dzieci (w wieku powyżej 1 miesiąca do 12 lat)

Ciężkie zakażenia: 15 do 25 mg/kg mc./dobę w 3 lub 4 równych dawkach.

Bardzo ciężkie zakażenia: 25 do 40 mg/kg mc./dobę w 3 lub 4 równych dawkach. Zaleca się, aby w ciężkich zakażeniach dzieciom nie podawać mniej niż 300 mg/dobę, niezależnie od masy ciała.

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. Na zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku wpływa zatem nie tylko wiek. Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, o umiarkowanym lub ciężkim stopniu, okres półtrwania klindamycyny jest wydłużony. Zmniejszenie dawki na ogół nie jest konieczne, gdy Clindamycin Kabi podawany 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.

Pacjenci z zaburzeniami 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 bezmoczem należy kontrolować 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 u pacjentów hemodializowanych

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

Czas trwania leczenia

W przypadku rozpoznanych, a nawet podejrzewanych zakażeń paciorkowcami β -hemolizującymi, leczenie produktem leczniczym Clindamycin Kabi należy kontynuować przez co najmniej 10 dni. Ponieważ produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy, nie powinien być stosowany u małych dzieci (poniżej 3. roku życia) dłużej niż 7 dni, chyba że wymagany jest dłuższy czas leczenia (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Clindamycin Kabi podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym lub w infuzji dożyłnej. Przed podaniem w infuzji dożyłnej, Clindamycin Kabi **należy** rozcieńczyć i podawać w infuzji trwającej co najmniej 10 do 60 minut. Nie należy przekraczać stężenia 18 mg klindamycyny na 1 ml roztworu.

W przypadku podania domięśniowego, Clindamycin Kabi należy stosować w postaci nierozcieńczonej.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klindamycynę lub linkomycynę (alergia krzyżowa) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Clindamycin Kabi należy stosować tylko w leczeniu ciężkich zakażeń. Rozważając zastosowanie produktu leczniczego Clindamycin Kabi, lekarz powinien wziąć pod uwagę rodzaj zakażenia i ryzyko wystąpienia biegunki, gdyż odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego w trakcie lub nawet 2 albo 3 tygodnie po zakończeniu podawania produktu leczniczego Clindamycin Kabi. Choroba może mieć cięższy przebieg u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych.

U pacjentów stosujących klindamycynę obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy nadwrażliwości lub ciężkie reakcje skórne, należy zaprzestać stosowania klindamycyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.3 oraz 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 zapalenie 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 Kabi i zastosować standardowe procedury stosowane w nagłych przypadkach.

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

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).

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 Kabi 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. Jednak notowano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nadwrażliwości) na klindamycynę u pacjentów ze stwierdzoną alergią na penicylinę. Należy to uwzględnić w trakcie leczenia klindamycyną pacjentów uczulonych na penicylinę.

Występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea, 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*. 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 związanego z antybiotykoterapią, należy przerwać leczenie przeciwbakteryjne, w tym leczenie klindamycyną i natychmiast rozpocząć odpowiednie postępowanie lecznicze.

Przeciwwskazane są wówczas leki hamujące perystaltykę jelit.

Produktu leczniczego Clindamycin Kabi nie należy stosować w leczeniu ostrych, wirusowych zakażeń dróg oddechowych.

Clindamycin Kabi nie jest odpowiedni do leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, gdyż stężenie antybiotyku występujące w płynie mózgowo-rdzeniowym jest za małe.

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy, który może powodować reakcje alergiczne. Stosowanie alkoholu benzylowego związane było z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzenia oddychania u małych dzieci (tzw. „zespół niewydolności oddechowej”). Dlatego produkt leczniczy nie należy stosować u noworodków (do 4. tygodnia życia), chyba że lekarz zaleci inaczej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany dłużej niż tydzień u małych dzieci (poniżej 3. roku życia), chyba że zaleci to lekarz.

Duże ilości alkoholu benzylowego mogą gromadzić się w organizmie i mogą powodować działania niepożądane (tzw. "kwasica metaboliczna"). Należy to uwzględnić u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także u pacjentów z chorobą wątroby i nerek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści witaminy K

U pacjentów przyjmujących klindamycynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną, acenokumarolem lub flunidionem) 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.

Jeśli to możliwe, nie należy stosować produktu leczniczego Clindamycin Kabi jednocześnie z erytromycyną, ponieważ w badaniach *in vitro* zaobserwowano antagonizm tych produktów leczniczych ze względu na mechanizm ich działania przeciwbakteryjnego.

Drobnoustroje odporne na linkomycynę są również odporne na klindamycynę (oporność krzyżowa). Ze względu na działanie blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe, Clindamycin Kabi może nasilać działanie leków zwiadcujących mięśnie. Może to prowadzić do nieoczekiwanych, zagrażających życiu zdarzeń śródoperacyjnych.

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 zmniejszyć klirens klindamycyny, zaś induktory mogą go zwiększyć. Podczas stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna, należy kontrolować, czy klindamycyna nie traci skuteczności. Badania *in vitro* wskazują na to, że klindamycyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6 i tylko w umiarkowanym stopniu hamuje CYP3A4. Z tego względu mało prawdopodobne są istotne klinicznie interakcje między klindamycyną a stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem wymienionych izoenzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas dużego badania z udziałem kobiet w okresie ciąży, przebadano około 650 noworodków narażonych na działanie klindamycyny w pierwszym tryestrze ciąży i nie wykazano zwiększenia odsetka wad rozwojowych. Jednak nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania klindamycyny u kobiet w okresie ciąży.

Klindamycyna przenika przez łożysko. Przyjmuje się, że produkt leczniczy w organizmie płodu może osiągnąć stężenie terapeutyczne. Jeżeli produkt leczniczy stosuje się w okresie ciąży, należy dokonać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z jego zastosowaniem.

Karmienie piersią

Klindamycyna przenika do mleka ludzkiego. Zatem u niemowlęcia karmionego piersią nie można wykluczyć wystąpienia uczulenia, biegunki i zakażenia drożdżakowego błon śluzowych. Jeśli produkt leczniczy stosuje się podczas karmienia piersią, należy dokonać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z jego zastosowaniem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. 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.

W pojedynczych przypadkach obserwowano występowanie działań niepożądanych (np. wstrząs anafilaktyczny, patrz punkt 4.8) uniemożliwiających pacjentom czynny udział w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn i wykonywanie pracy bez podjęcia odpowiednich środków ostrożności w związku z trudnościami z utrzymaniem równowagi.

4.8 Działania niepożądane

a) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawione są pod względem zmniejszania się ich ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		rzekomobłoniaste 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. „zespół niewydolności oddechowej”)	reakcja anafilaktyczna*#	wstrząs anafilaktyczny*, reakcje anafilaktoidalne*, 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					przemijające zapalenie	żółtaczką*

dróg żółciowych					wątroby z żółtaczką zastoinową	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		osutka plamkowo-grudkowa, osutka odropodobna*, pokrzywka		toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis, TEN)*, pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa Johnsona, Stevens Johnson syndrome, SJS)*, zespół Lyella, obrzęk naczynioruchowy, złuszczające 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. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, 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				

* Działanie niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Patrz punkt 4.4

§ Rzadkie przypadki zgłaszano 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

Dotychczas nie zaobserwowano żadnych objawów przedawkowania produktu leczniczego. Hemodializa oraz dializa otrzewnowa nie są skuteczne. Nie ma żadnej specyficznej odtrutki. Clindamycin Kabi 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

Klindamycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego i hamuje syntezę białek. Działanie klindamycyny jest w głównej mierze bakteriostatyczne.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność działania zależy głównie od przedziału czasu, w którym stężenie produktu leczniczego w osoczu przewyższa wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost patogenu (ang. minimum inhibitory concentration, MIC).

Mechanizmy oporności

Oporność na klindamycynę może rozwinąć się w wyniku zaistnienia opisanych niżej mechanizmów. Oporność gronkowców i paciorkowców często polega na zwiększonym stopniu wiązania grup metylowych z podjednostką 23S rRNA (tzw. oporność naturalna typu MLS_B), co powoduje znaczne zmniejszenie powinowactwa klindamycyny do rybosomu.

Większość szczepów *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA) przejawia oporność naturalną typu MLS_B, a co za tym idzie jest oporna na klindamycynę. W leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce odporne 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 MLS_B.

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

Wartości graniczne

Klindamycynę badano stosując serie typowych rozcieńczeń. Określono następujące wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost wrażliwych i opornych bakterii.

Kliniczne wartości graniczne EUCAST (wersja 6.0, 2016-01-01)

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{1,2}	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. grupa viridans ³	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤4 mg/l	>4 mg/l
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie	≤4 mg/l	>4 mg/l

¹ Indukcyjny mechanizm oporności na klindamycynę może zostać wykryty w teście badającym antagonizm klindamycyny i antybiotyku z grupy markolidów. 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 markolidów. Jeśli nie stwierdza się antagonizmu, gatunek należy raportować jako wrażliwy. Jeśli stwierdza się antagonizm, gatunek należy raportować jako oporny.

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.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus spp. grupa viridans</i> ^o
<i>Drobnoustroje beztlenowe</i>
<i>Bacteroides spp.</i> ^o (z wyjątkiem <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i> ^o
<i>Veillonella spp.</i> ^o
<i>Inne drobnoustroje</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o

Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporny na metycylinę) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactia</i>

<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]
<i>Drobnoustroje beztlenowe</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Drobnoustroje o oporności wrodzonej</i>
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Drobnoustroje beztlenowe</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Inne drobnoustroje</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- 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

Wehłanianie

Pochodne klindamycyny różnią się jedynie do czasu rozpadu wiązań estrowych, następującego po wchłonięciu produktu leczniczego. Potem klindamycyna występuje w organizmie jako wolna zasada (postać czynna). Estry należy uważać za proleki.

Klindamycyny fosforan jest rozpuszczalnym w wodzie estrem do stosowania pozajelitowego.

Po wstrzyknięciu domięśniowym 300 mg najwyższe stężenie w surowicy osiągnęte po 3 godzinach wynosi w przybliżeniu 6 µg/ml, po dożylnym podaniu 300 mg średnie stężenie klindamycyny w surowicy w przybliżeniu po jednej godzinie wynosi około 4 do 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. Produkt leczniczy osiąga duże stężenie 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 drugorzędno 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.

Eliminacja

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

Klindamycyna nie może być dializowana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawami zatrucia u zwierząt jest zmniejszona aktywność oraz drgawki.

Po wielokrotnym podawaniu domięśniowym (*im.*) klindamycyny psom donoszono o zwiększeniu aktywności AspAT i AlAT oraz potwierdzono nieznaczne zwiększenie masy wątroby bez udokumentowanych zmian morfologicznych. Długotrwałe podawanie klindamycyny psom spowodowało uszkodzenie błony śluzowej żołądka oraz pęcherza moczowego.

Po podaniu produktu leczniczego domięśniowo oraz podskórnie obserwowano odczyny w miejscu wkłucia (stan zapalny, wylew podskórny oraz uszkodzenie tkanki), jednak stężenie podawanego roztworu znacznie przewyższało maksymalne stężenie terapeutyczne.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały genotoksyczności klindamycyny. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach oceniających rakotwórczość klindamycyny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Przeprowadzone u szczurów i myszy badania z zastosowaniem klindamycyny nie ujawniły wystarczających danych dotyczących występowania jakichkolwiek zaburzeń płodności lub toksycznego wpływu na zarodek i płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujące substancje czynne wykazują niezgodność fizyczną z produktem leczniczym Clindamycin Kabi: ampicylina, sól sodowa fenytoiny, barbiturany, aminofilina, glukonian wapnia, cyprofloksacyna, siarczan magnezu, sól sodowa ceftriaksonu, difenylhydantoina, chlorowodorek idarubicyny i chlorowodorek ranitydyny. Roztwory soli klindamycyny mają niskie pH i w dużym stopniu można spodziewać się niezgodności z roztworami zasadowymi lub z produktami leczniczymi nietrwałymi w niskim pH.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Opakowanie przed otwarciem

18 miesięcy

Po rozcieńczeniu

Potwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze sodu chlorku, roztworze Ringera z mleczanami i 5% roztworze glukozy przez 48 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty 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, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 5 lub 10 ampulek po 2 ml, 4 ml lub 6 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem w infuzji dożylniej roztwór do wstrzykiwań Clindamycin Kabi **należy** rozcieńczyć (stężenie nie może przekraczać 18 mg klindamycyny na 1 ml) i podawać w infuzji trwającej co najmniej 10 do 60 minut (szybkość infuzji nie może przekraczać 30 mg/min). Nigdy nie podawać produktu leczniczego w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

<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	60 minut

Clindamycin Kabi można rozcieńczyć w 0,9% roztworze sodu chlorku, roztworze Ringera z mleczanami lub 5% roztworze glukozy.

Podanie domięśniowe jest wskazane, jeśli podanie dożylnie nie jest możliwe z jakiegokolwiek przyczyny.

Do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy należy obejrzeć przed użyciem oraz po rozcieńczeniu. Nie należy stosować produktu leczniczego Clindamycin Kabi, jeśli zauważy się jakiegokolwiek cząstki stałe lub intensywne zabarwienie roztworu. Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14645

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.05.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.07.2021 r.

ZATWIERDZONE

zgodnie z Decyzją

DE/H/0963/001/IA/029

z dn. 20.10.2021

Dyrektor Rejestracji,
Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Jakości
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Małgorzata Czekerda-Kurczab