

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klindamicin hameln 150 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter raztopine vsebuje klindamicinfosfat v količini, ki ustreza 150 mg klindamicina.

Ena ampula z 2 mililitroma raztopine vsebuje klindamicinfosfat v količini, ki ustreza 300 mg klindamicina.

Ena ampula s 4 mililitri raztopine vsebuje klindamicinfosfat v količini, ki ustreza 600 mg klindamicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 mililiter raztopine vsebuje 9 mg benzilalkohola – glejte poglavje 4.4.

1 mililiter raztopine vsebuje do 8,6 mg natrija – glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje

Zdravilo je bistra, brezbarvna do rahlo rumeno obarvana raztopina brez vidnih delcev.
pH 5,5-7,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Klindamicin hameln je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 4 tednov, za zdravljenje naslednjih hudih okužb, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavje 5.1):

- okužb kosti in sklepov,
- kroničnega sinuzitisa,
- okužb spodnjih dihal,
- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- okužb v medeničnem predelu in okužb ženskih spolovil,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

- Za zdravljenje hudih okužb od 1800 mg do 2700 mg klindamicina na dan. To ustreza od 12 ml do 18 ml zdravila Klindamicin hameln, uporabljenega v 2 do 4 enakih odmerkih, na splošno v

kombinaciji z antibiotikom, ki dobro deluje proti aerobnim gramnegativnim bakterijam, zlasti v primerih:

- intraabdominalnih okužb (npr. peritonitisa in abscesov v trebuhu)
 - okužb v medeničnem predelu in okužb ženskih spolovil (npr. medenične vnetne bolezni (PID - Pelvic Inflammatory Disease), endometritisa, perivaginalnih okužb, tuboovarijskih abscesov, salpingitisa in medeničnega celulitisa)
 - domnevnih polimikrobnih okužb pljuč (npr. aspiracijske pljučnice, pljučnih abscesov, nekrotizirajoče pljučnice in empiema).
- Za zdravljenje manj hudih okužb
- od 1200 mg do 1800 mg klindamicina na dan. To ustreza od 8 ml do 12 ml zdravila Klindamicin hameln, uporabljenega v 3 ali 4 enakih odmerkih.

Pri smrtno nevarnih okužbah so uporabljali odmerke do 4800 mg/dan.

Posamezni intramuskularni odmerki, večji od 600 mg klindamicina, ali intravensko infundirani odmerki, večji od 1200 mg klindamicina v eni uri, niso priporočljivi.

Zdravilo se lahko daje tudi v obliki enkratne hitre infuzije prvega odmerka, ki ji sledi neprekinjena intravenska infuzija.

Pediatrična populacija

Zdravilo Klindamicin hameln vsebuje benzilalkohol. Zato ga ne smejo dobiti niti nedonošeni niti donošeni novorojenčki, pri otrocih, starejših od štirih tednov, pa ga je treba uporabljati previdno – glejte poglavje 4.4.

Otroci starejši od 1 meseca v starosti do 12 let

Ovisno od tega, kako huda je okužba, je priporočljiva uporaba od 20 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan, razdeljeno na tri ali štiri enake odmerke.

Zdravilo Klindamicin hameln je potrebno odmerjati na podlagi skupne telesne mase ne glede na debelost (glejte poglavje 5.2).

Starejše osebe

Razpolovni čas, volumen porazdelitve in očistek ter obseg absorpcije po uporabi klindamicinfosfata se z naraščajočo starostjo ne spreminjajo. Analiza podatkov iz kliničnih študij ni pokazala s starostjo povezanega povečanja toksičnih učinkov. Starost sama torej pri starejših bolnikih ne vpliva na potrebni odmerek. Za druge dejavnike, ki jih je treba upoštevati, glejte poglavje 4.4.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo boleznijo jeter se razpolovni čas izločanja klindamicina podaljša. Če je zdravilo Klindamicin hameln uporabljano na 8 ur, zmanjšanje odmerka na splošno ni potrebno. Vendar pa je treba pri bolnikih s hudo insuficienco jeter spremljati koncentracijo klindamicina v plazmi. Glede na rezultate meritev je lahko potrebno ali zmanjšanje odmerka ali podaljšanje odmernega intervala.

Okvara ledvic

V primeru ledvične bolezni se razpolovni čas izločanja sicer podaljša, toda v primeru blage do zmerne okvare ledvičnega delovanja odmerjanja ni treba zmanjšati. Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic ali anurijo pa je treba spremljati koncentracijo v plazmi. Glede na rezultate meritev je lahko potrebno ali zmanjšanje odmerka ali podaljšanje odmernega intervala na 8 ali celo 12 ur.

Odmerjanje v primeru hemodialize

Klindamicin se ne odstranjuje s hemodializo. Zato dodaten odmerek pred hemodializo ali po njej ni potreben.

Trajanje zdravljenja

V primeru dokazanih okužb z β -hemolitičnimi streptokoki in tudi v primeru suma na takšne okužbe je treba zdravljenje s klindamicinom nadaljevati vsaj 10 dni, da bi preprečili poznejšo revmatično vročico ali glomerulonefritis.

Zdravilo Klindamicin hameln se pri otrocih, mlajših od 3 let, ne sme uporabljati dlje kot en teden zaradi povečanega tveganja za kopičenje benzilalkohola (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo se uporablja za intramuskularno injiciranje ali intravensko infundiranje po redčenju.

Zdravila se NE SME dati v obliki intravenske bolusne injekcije: hitro intravensko injiciranje nerazredčene raztopine za injiciranje/infundiranje, ki vsebuje klindamicin, namreč lahko povzroči zastoj srca (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo je treba vizualno pregledati pred uporabo in tudi po razredčitvi. Zdravila se ne sme uporabljati, če vsebuje delce ali če je raztopina močno obarvana. Uporablja se lahko le bistre raztopine brez vidnih delcev.

Intravensko infundiranje

Za uporabo v obliki intravenske infuzije je treba zdravilo **nujno** razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6. Z enim infundiranjem se ne sme infundirati več kot 1200 mg klindamicina na uro. Koncentracija klindamicina ne sme preseči 18 mg/ml, hitrost infundiranja pa ne sme preseči 30 mg/min.

<u>Odmerek:</u>	<u>Vehikel:</u>	<u>Najkrajši čas infundiranja:</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

Intramuskularno injiciranje

Za intramuskularno injiciranje je treba zdravilo uporabiti nerazredčeno. Posamezni intramuskularni odmerki več kot 600 mg klindamicina niso priporočljivi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na klindamicin, linkomicin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli klindamicin, so opazili hude kožne neželene učinke (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions), med njimi reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN, znano tudi kot Lyellov sindrom) in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP). Ti neželeni učinki so lahko smrtno nevarni ali smrtni.

Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij; bolnike je treba skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi hudih kožnih neželenih učinkov, je treba klindamicin nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti je treba o drugačnem zdravljenju. Če se bolniku med uporabo klindamicina pojavijo resni učinki, kot so DRESS, SJS, TEN ali AGEPE, bolnik ne sme nikdar več dobiti klindamicina (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z:

- okvarjenim delovanjem jeter in ledvic (glejte poglavje 4.2),

- motnjami živčno-mišičnega prenosa (miastenija gravis, Parkinsonova bolezen itn.) in tudi z anamnezo bolezni prebavil (npr. vnetja kolona kdaj v preteklosti),
- atopijskimi boleznimi.

Hipersenzitivnost

Hude alergijske reakcije se lahko pojavijo že po prvi uporabi. V takšnem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Klindamicin hameln nemudoma ukiniti, uvesti pa je treba standardne ukrepe nujne pomoči.

Akutna okvara ledvic

Redko so poročali o akutni okvari ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, ki imajo obstoječo motnjo delovanja ledvic ali sočasno jemljejo nefrotoksična zdravila, je treba razmisliti o spremljanju delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil

O pojavu driske, povezane s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides Difficile* Associated Diarrhoea), so poročali pri uporabi skoraj vseh zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri uporabi klindamicina. Segla lahko od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje z zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij spremeni normalno floro v kolonu in povzroči čezmeren razrast *Clostridioides difficile*. O primerih kolitisa so poročali med zdravljenjem s klindamicinom, pa celo dva ali tri tedne po takšnem zdravljenju. Hujši potek bolezni je verjetnejši pri starejših ali oslabeledih bolnikih.

Clostridioides difficile tvori toksina A in B, ki prispevata k pojavu CDAD, in je primarni vzrok "antibiotičnega kolitisa" (kolitisa povezanega z uporabo antibiotikov).

Hipervirulentni sevi *Clostridioides difficile* so povezani s povečano obolevnostjo in umrljivostjo, kajti takšne okužbe so lahko odporne na antibiotično zdravljenje, zaradi njih pa je lahko potrebna kolektomija.

Na diagnozo CDAD je pomembno pomisliti pri bolnikih, ki dobijo drisko po uporabi zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij. Ta lahko napreduje v kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.8), ki lahko poteka od blagega kolitisa do kolitisa s smrtnim izidom.

V takšnem primeru je treba vzeti natančno anamnezo, kajti CDAD se lahko pojavi do dva meseca po antibiotičnem zdravljenju.

Če obstaja sum na drisko ali kolitis, povezana z uporabo antibiotikov, ali če je kateri od njiju potrjen, je treba prenehati uporabljati vsa zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, katera bolnik trenutno prejema, tudi klindamicin, in nemudoma uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Pri predpisovanju zdravila Klindamicin hameln posameznikom z anamnezo bolezni prebavil, zlasti kolitisa, je potrebna previdnost.

Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih okoliščinah kontraindicirana.

Meningitis

Zdravilo Klindamicin hameln ni primerno za zdravljenje meningitisa, saj antibiotik v cerebrospinalni tekočini ne doseže zadostne koncentracije.

Spremljanje zdravljenja

Pri bolnikih pri katerih poteka dolgotrajno zdravljenje (več kot 10 dni) je treba redno spremljati hemogram ter delovanje jeter in ledvic.

Superinfekcija in prekomerna rast

Dolgotrajna in ponavljajoča se uporaba zdravila Klindamicin hameln lahko povzroči superinfekcijo in/ali kolonizacijo z odpornimi patogeni ali kvasovkami na koži in sluznicah.

Navzkrižna alergija

V določenih okoliščinah je lahko zdravljenje s klindamicinom alternativna možnost za zdravljenje bolnikov, alergičnih na penicilin (tj. bolnikov s preobčutljivostjo na penicilin). O navzkrižni alergiji med klindamicinom in penicilinom ni poročil, glede na strukturne razlike med tema učinkovinama je

niti ni pričakovati. A opisani so bili posamezni primeri anafilaksije (preobčutljivosti) na klindamicin pri osebah z že obstoječo alergijo na penicilin. To je treba upoštevati med zdravljenjem s klindamicinom pri bolnikih, alergičnih na penicilin.

Hitro intravensko injiciranje ima lahko resen učinek na srce (glejte poglavje 4.8) in se mu je treba izogibati.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 9 mg/ml benzilalkohola kot konzervansa. Intravensko dajanje benzilalkohola (konzervansa) je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri pediatričnih bolnikih, vključno z novorojenčki. Značilnosti teh neželenih učinkov so depresija osrednjega živčevja, metabolična acidoza, hlastajoče dihanje, srčno-žilna odpoved in hematološke nepravilnosti ("sindrom lovljenja sape"). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Pojav toksičnosti je verjetnejši pri nedonošenčkih in dojenčkih z majhno porodno maso. Zato se tega zdravila ne sme dajati novorojenčkom (do 4 tednov starosti), razen če je nujno potrebno. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Ker obstaja tveganje za kopičenje in toksičnost (metabolična acidoza) benzojske kisline (ki je presnovek benzilalkohola), se tega zdravila pri majhnih otrocih (mlajših od 3 let) ne sme uporabljati dlje kot en teden.

V telesu se lahko nakopiči veliko benzilalkohola, ki lahko povzroči neželene učinke (t.i. "metabolično acidozo"). To je treba upoštevati pri nosečnicah in doječih ženskah.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza), se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo, če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

Natrij

To zdravilo vsebuje največ 8,6 mg natrija na 1 ml raztopine.

2 ml: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 2-ml ampulo; kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4 ml: To zdravilo vsebuje do 34,4 mg natrija na 4-ml ampulo; kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živčno-mišični blokatorji

Klindamicin ima lastnosti živčno-mišičnega blokatorja, zato lahko okrepi učinek mišičnih relaksantov. Posledica je, da se lahko med operativnimi posegi pojavijo nepričakovani smrtno nevarni incidenti. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo takšna zdravila, zdravilo Klindamicin hameln uporabljati previdno.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so prejemali klindamicin v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom in fluindionom), so poročali o zvišanih vrednostih koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitvah. Pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste vitamina K, je zato treba pogosto kontrolirati koagulacijske teste.

Antagonizem z eritromicinom

Med klindamicinom in eritromicinom so in vitro dokazali antagonizem. Zaradi možnih kliničnih posledic tega antagonističnega učinka se je treba, če je le mogoče, izogibati sočasni uporabi obeh antibiotikov.

Navzkrižna odpornost (glejte poglavje 5.1)

Med klindamicinom in eritromicinom obstaja navzkrižna odpornost.

Obstaja tudi navzkrižna odpornost patogenov na klindamicin in linkomicin.

Induktorji in zaviralci CYP3A4 in CYP3A5

Klindamicin se presnavlja predvsem s citokromom CYP3A4 in v manjši meri s citokromom CYP3A5; njegov glavni presnovek je klindamicin-sulfoksid, manj pomembni pa N-dezmetilklindamicin. Zaviralci CYP3A4 in CYP3A5 lahko zaradi tega povečajo koncentracijo klindamicina v plazmi. Zgledi močnih zaviralcev CYP3A4 so na primer itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, ritonavir in kobicistat. V primeru uporabe klindamicina z močnimi zaviralci CYP3A4 je priporočljiva previdnost. Induktorji teh encimov lahko povečajo očistek klindamicina in posledično zmanjšajo njegovo koncentracijo v plazmi. V prospektivni študiji peroralno uporabljenega klindamicina se je najmanjša koncentracija klindamicina, izmerjena tik pred naslednjim odmerkom, zmanjšala za 80 %, če je bil uporabljen sočasno z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A4. Če je klindamicin uporabljen z močnimi induktorji CYP3A4, kot so rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, je treba bolnike nadzorovati glede zmanjšane učinkovitosti zdravljenja s klindamicinom.

Študije *in vitro* kažejo, da klindamicin ne zavira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali CYP2D6. Zato so klinično pomembne interakcije med klindamicinom in sočasno uporabljenimi zdravili, ki se presnavljajo s temi encimi CYP, malo verjetne. Na podlagi podatkov *in vitro* lahko peroralno uporabljeni klindamicin zavira intestinalni CYP3A4, vendar so klinično pomembni učinki parenteralno uporabljenega klindamicina na sočasno uporabljena zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4, malo verjetni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj, peroralno in subkutano uporabljenega klindamicina pri podganah in kuncih, niso pokazale poslabšanja plodnosti ali škode za plod, razen v odmerkih, ki so povzročili maternalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj na živalih ne napovejo vedno tudi odziva pri človeku.

Klindamicin pri človeku prehaja skozi placento. Po uporabi več odmerkov doseže koncentracija v amnijski tekočini približno 30 % koncentracije v materini krvi.

V kliničnih preskušanjih sistemska uporaba klindamicina v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni bila povezana z večjo pojavnostjo prirojenih nepravilnosti. O uporabi pri nosečnicah v prvem trimesečju ni ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj.

Klindamicin se v nosečnosti lahko uporablja samo, če je to nujno potrebno.

Zdravilo Klindamicin hameln vsebuje benzilalkohol kot konzervans. Benzilalkohol prehaja skozi placento (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Klindamicin se pri človeku porazdeli v materino mleko. Zaradi možnega tveganja za resne neželene učinke pri dojenih dojenčkih, zaradi izpostavljenosti klindamicinu v materinem mleku ter zaradi dodatnega tveganja za kopičenje benzilalkohola in njegove toksičnosti (metabolična acidoza), se zdravila Klindamicin hameln ne sme dajati doječim ženskam, razen če je nujno potrebno (glejte poglavje 4.4).

Klindamicin lahko neugodno vpliva na dojenčkovo gastrointestinalno floro in povzroči drisko, kolonizacijo sluznic s kvasovkami (kandidoza) ali, redko, kri v blatu (to nakazuje možen "antibiotični kolitis") ali lahko povzroči senzibilizacijo. Če doječa mati potrebuje intravensko zdravljenje s klindamicinom, je treba razmisliti o uporabi drugega zdravila, skladno z lokalnimi usmeritvami glede protimikrobnega zdravljenja. Če je zdravljenje s klindamicinom potrebno, je treba dojenčka skrbno opazovati glede možnega pojava driske.

Zdravilo Klindamicin hameln vsebuje benzilalkohol kot konzervans (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Testiranja plodnosti pri podganah, ki so prejemale klindamicin peroralno, niso pokazala motenj plodnosti ali vplivov na sposobnost parjenja. Podatkov o vplivu klindamicina na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klindamicin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali pa so o neželenih učinkih, kot so omotica, zaspanost in glavoboli, ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in spremljanja iz obdobja trženja zdravila po organskem sistemu in pogostnosti.

Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		z uporabo antibiotika povezan psevdomembranski kolitis ^{*#}				kolitis zaradi <i>Clostridioides difficile</i> [*] , okužbe nožnice [*]
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			granulocitopenija			agranulocitoza [*] , nevtropenija [*] , trombocitopenija [*] , levkopenija [*] , eozinofilija
Bolezni imunskega sistema				medikamentozno zvišanje telesne temperature, preobčutljivostna reakcija na benzilalkohol ("sindrom lovljenja sape")	anafilaktična reakcija ^{*#}	anafilaktični šok [*] , anafilaktoidne reakcije, preobčutljivost [*]
Bolezni živčevja			disgevizija, živčno-mišični blokada			zaspanost, omotica, glavobol, parozmija
Srčne bolezni			kardiorespiratorni zastoj [§]			
Žilne bolezni		tromboflebitis	Hipotenzija [§]			

Bolezni prebavil	driska, bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea	stomatitis				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					prehodni hepatitis s holestatsko zlatenico	zlatenica*
Bolezni kože in podkožja		makulopapulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj*, urtikarija		toksična epidermalna nekroliza (TEN*: znana tudi kot Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS*), angioedem, eksfoliativni dermatitis, bulozni dermatitis*, multiformni eritem, pruritus, vaginitis	izpuščaj in mehurji (preobčutljivostne reakcije)	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS*), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP*)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					poliartritis	
Bolezni sečil						akutna okvara ledvic [#]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina, absces na mestu injiciranja			draženje na mestu injiciranja
Preiskave		nenormalen test delovanja jeter				

* Neželeni učinki ugotovljeni po prihodu zdravila na trg.

[#] Glejte poglavje 4.4.

[§] O redkih primerih so poročali po prehitri intravenski uporabi (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, povezani z benzilalkoholom

Z intravenskim dajanjem benzilalkohola je bil povezan pojav različnih hudih neželenih učinkov, kot so težave z dihanjem (tj. "sindrom lovljenja sape") s smrtnim izidom pri novorojenčkih in tveganje za

kopičenje in toksičnost z metabolično acidozo pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ter pri nosečnicah in doječih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomov prevelikega odmerjanja doslej niso opazili. Hemodializa in peritonealna dializa nista učinkoviti za odstranjevanje klindamicina iz seruma. Specifičen antidot ni znan. Ker se klindamicin daje intravensko, izpiranje želodca ne koristi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, piranozidni antibiotiki (linkozamidi); oznaka ATC: J01FF01

Mehanizem delovanja

Klindamicinfosfat *in vitro* sicer ni aktiven, a se *in vivo* s hitro hidrolizo spremeni v protibakterijsko aktivni klindamicin.

Klindamicin se veže na podenoto 50S bakterijskih ribosomov, podobno kot makrolidi, kakršen je eritromicin, in zavira sintezo beljakovin. Delovanje klindamicina je pretežno bakteriostatično, a velike koncentracije so lahko polagoma baktericidne proti občutljivim sevom.

Farmakodinamični učinki

Učinkovitost je povezana z razmerjem med površino pod krivuljo koncentracije nevezanega antibiotika tekom časa in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK; MIC - Minimum Inhibitory Concentration) patogena (fAUC/MIC).

Mehanizem/mehanizmi odpornosti

Odpornost proti klindamicinu je lahko posledica naslednjih mehanizmov:

Odpornost pri stafilokokih in streptokokih pogosto temelji na naraščajoči vezavi metilnih skupin na 23S rRNA (t.i. konstitutivna odpornost proti makrolidom, linkozamidom in streptograminom (MLSB - Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B)), zaradi česar se vezavna afiniteta klindamicina za ribosome močno zmanjša.

Večina proti meticilinu odpornih *S. aureus* (MRSA) ima konstitutivni tip odpornosti proti MLSB in so zato odporni proti klindamicinu. Okužb, ki jih povzročajo proti makrolidom odporni stafilokoki, se ne sme zdraviti s klindamicinom; to velja tudi v primeru, da je dokazana občutljivost *in vitro*, kajti zdravljenje lahko povzroči selekcijo mutantov s konstitutivno odpornostjo proti MLSB.

Sevi s konstitutivno odpornostjo proti MLSB kažejo popolno navzkrižno odpornost proti klindamicinu z linkomicinom, makrolidi (npr. azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom, roksitromicinom, spiramicinom) kot tudi s streptograminom B.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za klindamicin je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj:

www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka. Zlasti v primeru hudih okužb ali neuspeha zdravljenja je priporočljivo opraviti mikrobiološko diagnostiko s preverjanjem patogena in njegove občutljivosti na klindamicin.

Prevalenca pridobljene odpornosti v Evropi na podlagi podatkov zadnjih 5 let iz nemških nacionalnih projektov in študij spremljanja odpornosti (Z.A.R.S. april 2023).

Pogoste občutljive vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Actinomyces israelii°

Gardnerella vaginalis°

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes ≈

Streptokoki skupine *Viridans*^ °

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides spp. (razen *B. fragilis*)

Clostridium perfringens °

Fusobacterium necrophorum°

Peptoniphilus spp. °

Peptostreptococcus spp. °

Prevotella spp. °

Cutibacterium acnes °

Veillonella spp. °

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis°

Chlamydophila pneumoniae°

Mycoplasma hominis°

Vrste, pri katerih je lahko pridobljena odpornost problematična

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (odporen proti meticilinu)

Staphylococcus epidermidis#

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Po naravi odporne vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobni mikroorganizmi

Clostridioides difficile

Drugi mikroorganizmi

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

° Ob izdaji tabel ni bilo na voljo nobenih posodobljenih podatkov. Primarna literatura, standardna znanstvena literatura in terapevtska priporočila predpostavljajo občutljivost.

^ Skupno ime za heterogeno skupino vrst streptokokov. Delež odpornosti se lahko razlikuje glede na prisotno vrsto streptokokov.

V enotah intenzivne terapije je stopnja odpornosti $\geq 50\%$.

≈ Vsaj v eni regiji je stopnja odpornosti višja od 10% .

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Klindamicinfosfat je vodotopen ester za parenteralno uporabo. Po parenteralni uporabi biološko neaktivni ester klindamicinfosfat hidrolizira v klindamicin. Klindamicin nato v telesu obstaja kot prosta baza (aktivna oblika). Estre je treba obravnavati kot predzdravila. Po intravenski uporabi 300 mg je povprečna koncentracija v serumu po eni uri približno $4\text{ }\mu\text{g/ml}$ do $6\text{ }\mu\text{g/ml}$. Po intramuskularnem injiciranju 300 mg je največja koncentracija v serumu po 3 urah približno $6\text{ }\mu\text{g/ml}$.

Porazdelitev

Stopnja vezave klindamicina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in sega v terapevtskem območju od 40% do 94% .

Klindamicin se zlahka porazdeli v tkiva, prehaja skozi placentno pregrado in se porazdeli v materino mleko. Difuzija v subarahnoidni prostor celo v primeru vnetja mening ni zadostna.

Velike koncentracije so dosežene v kostnem tkivu, sinovijski tekočini, plevralni tekočini, izkašljani vsebini in gnoju.

Poročali so o naslednjih sočasnih koncentracijah glede na učinkovino v serumu: v kostnem tkivu 40% ($20\text{--}75\%$), sinovijski tekočini 50% , peritonealni tekočini 50% , plevralni tekočini $50\text{--}90\%$, izkašljani vsebini $30\text{--}75\%$ in gnoju 30% .

Biotransformacija

Klindamicin se presnavlja predvsem v jetrih.

Študije na človeških jetrnih in črevesnih mikrosomih *in vitro* so pokazale, da se klindamicin pretežno oksidira s CYP3A4 (in z manjšim prispevkom CYP3A5), pri čemer nastaneta klindamicin-sulfoksid in manj pomembni presnovek N-dezmetilklindamicin.

Pri odraslih je serumski razpolovni čas klindamicina približno 3 ure in pri otrocih približno 2 uri. Pri insuficienci ledvic in zmerni do hudi insuficienci jeter se razpolovni čas podaljša. Nekateri presnovki so mikrobiološko aktivni (N-dezmetil in sulfoksid). Zdravila, ki delujejo kot induktorji encimov v jetrih, skrajšajo povprečni retencijski čas klindamicina v telesu.

Izločanje

Odmerek klindamicina se v $2/3$ izloči z blatom in v $1/3$ z urinom. Manj kot 10% odmerka se nespremenjenega izloči z urinom.

Klindamicin se ne dializira.

Debeli pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let, in debeli odrasli, stari od 18 do 20 let

Analiza farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolnikih (od 2 do 18 let) in mladih odraslih (od 18 do 20 let) je pokazala, da sta očistek in volumen porazdelitve klindamicina, normalizirana na skupno telesno maso, primerljiva med debelimi bolniki in bolniki brez debelosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi. Ti podatki izhajajo iz običajnih študij o toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ter toksičnosti za razmnoževanje in razvoj. Dolgoročne študije rakotvornosti na živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol (E1519)
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Klindamicina se ne sme uporabiti v mešani injekciji skupaj z ampicilinom, natrijevim fenitoinatom, barbiturati, aminofilinom, kalcijevim glukonatom, natrijevim ceftriaksonatom, ciprofloksacinom, difenilhidantoinom, idarubicinijevim kloridom, magnezijevim sulfatom in ranitidinijevim kloridom. Dajanje tega zdravila je treba opraviti ločeno.

Raztopine soli klindamicina imajo nizek pH, zato je inkompatibilnosti utemeljeno mogoče pričakovati z alkalnimi pripravki, ali zdravili nestabilnimi pri nizkem pH. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte ampule: 2 leti

Odprte ampule: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vsebnika.

Redčena raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze ali raztopino Ringerjevega laktata sta bili dokazani za 48 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-ml ali 5-ml ampule iz brezbarvnega nevtralnega stekla tipa I, ki vsebujejo 2 ml ali 4 ml raztopine.

Velikosti pakiranj:

2 ml: 5, 10 ali 100 ampul

4 ml: 5, 10 ali 100 ampul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za uporabo v intravenski infuziji je to zdravilo **nujno** treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze ali raztopino Ringerjevega laktata. Koncentracija klindamicina ne sme preseči 18 mg/ml.

Raztopino morate pregledati pred uporabo in tudi po razredčenju. Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in brez delcev.

Samo za enkratno uporabo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02834/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.8.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.8.2024