

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klindamicin Kalceks 150 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 150 mg klindamicina (v obliki klindamicinfosfata).

Ena ampula z 2 ml raztopine vsebuje 300 mg klindamicina (v obliki klindamicinfosfata).

Ena ampula s 4 ml raztopine vsebuje 600 mg klindamicina (v obliki klindamicinfosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 6,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do skoraj brezbarvna raztopina, praktično brez vidnih delcev.

pH raztopine 5,5 - 7,0

osmolalnost 700 do 830 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Klindamicin Kalceks 150 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je indicirano za zdravljenje naslednjih hudih okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na klindamicin, pri odraslih in otrocih od 1 meseca starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

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

Zdravilo Klindamicin Kalceks se lahko uporablja za profilakso v kirurgiji v primeru alergije na betalaktamske antibiotike.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek in način uporabe je treba določiti glede na izraženost okužbe, stanje bolnika in občutljivost mikroorganizma, ki povzroči okužbo. Upoštevati je treba lokalne smernice.

Odmerjanje

Odrasli

Intramuskularno ali intravensko dajanje: 1200–2700 mg/dan, razdeljeno v 2–4 odmerke.

Običajni odmerek pri okužbah intraabdominalnega področja, področja medenice pri ženskah ali drugih hudih okužbah je 2400–2700 mg na dan i.v. ali i.m., dan v 2, 3 ali 4 enakih odmerkih (brez preseganja največjega priporočenega enkratnega odmerka 1200 mg i.v. ali 600 mg i.m.).

Za zdravljenje manj zapletenih okužb, ki jih povzročajo bolj občutljivi mikroorganizmi, ki se lahko odzovejo na manjše odmerke: odmerek je 1200–1800 mg na dan i.v. ali i.m., dan v 3 ali 4 enakih odmerkih.

Pri življenjsko nevarnih okužbah se lahko intravenski odmerek poveča do 4800 mg na dan.

Profilaksa v kirurgiji

Odmerek je treba določiti glede na vrsto in trajanje kirurškega posega.

Običajni odmerek je 600–900 mg, ki se ga daje na vsake 4–8 ur, do konca postopka.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 1 mesec do 12 let

20–40 mg/kg na dan i.v. ali i.m., dano v 3 ali 4 enakih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

Odmerek klindamicina pri otrocih mora temeljiti na celotni telesni teži tudi če ima otrok prekomerno telesno težo (glejte poglavje 5.2). Za hude okužbe pri otrocih je priporočljiva uporaba odmerka minimalno 300 mg/dan, ne glede na telesno težo. Skupni dnevni odmerek ne sme presegati največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle.

Mladostniki, starejši od 12 let

Odmerki pri mladostnikih, starejših od 12 let, morajo biti enaki kot pri odraslih, pri čemer je treba upoštevati morebitne prilagoditve odmerka glede na delovanje jeter. Pri mladostnikih s premajhno telesno maso med 12. in 18. letom starosti ni priporočljivo preseči največjega odmerka 40 mg/kg/dan. Skupni dnevni odmerek ne sme presegati največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle.

Dojenčki, mlajši od 1 meseca

Varnost in učinkovitost zdravila Klindamicin Kalceks pri dojenčkih, mlajših od enega meseca, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Razpolovni čas izločanja se pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter podaljša (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Če pa se klindamicin daje na vsakih 8 ur, do kopičenja pride le redko. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je priporočljivo spremljati delovanje jeter in bolnikov napredek ter spremljanje plazemskih ravni klindamicina, kjer je to mogoče. Glede na rezultate je treba po potrebi prilagoditi odmerek ali intervale odmerjanja.

Okvara ledvic

Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih z okvaro ledvic podaljšan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Vendar pa pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in bolnikov napredek.

Klindamicina ni mogoče odstraniti s hemodializo. Zato dodaten odmerek pred ali po hemodializi ni potreben.

Način uporabe

Intramuskularna injekcija (i.m.) ali intravensko infundiranje (i.v.).

Za intramuskularno dajanje je treba zdravilo Klindamicin Kalceks uporabiti nerazredčeno. Intramuskularna uporaba več kot 600 mg naenkrat ni priporočljiva. Intramuskularno dajanje je indicirano, kadar intravensko infundiranje zaradi kakršnih koli razlogov ni mogoče.

Za intravensko dajanje je treba zdravilo Klindamicin Kalceks **pred i.v. dajanjem razredčiti** in ga infundirati v obdobju najmanj 10–60 minut. Koncentracija ne sme presegati 18 mg klindamicina na ml raztopine, hitrost infundiranja pa ne sme presegati 30 mg/min.

Nikoli se ne sme dajati v obliki intravenske bolusne injekcije (lahko povzroči resne neželene učinke, glejte poglavje 4.8). Intravenska infundiranja več kot 1200 mg v eni uri niso priporočljiva.

Preglednica 1 Običajne hitrosti infundiranja

Odmerek	Vehikel	Koncentracija klindamicina	Najkrajši čas infundiranja
300 mg	50 ml	6 mg/ml	10 minut
600 mg	50 ml	12 mg/ml	20 minut
900 mg	50–100 ml	9 mg/ml do 18 mg/ml	30 minut
1200 mg	100 ml	12 mg/ml	40 minut

Za podatke o združljivih vehiklih glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Hude preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo že po prvem odmerku. Če pride do preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje s klindamicinom takoj ukiniti in začeti izvajati ustrezne standardne nujne ukrepe (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

V določenih okoliščinah je lahko zdravljenje s klindamicinom alternativna oblika zdravljenja pri bolnikih z alergijo na penicilin (preobčutljivost na penicilin). Poročil o navzkrižni alergiji med klindamicinom in penicilinom ni bilo in glede na strukturne razlike med učinkovinama tega ni pričakovati. Vendar pa v posameznih primerih obstajajo informacije o anafilaksiji (preobčutljivosti) na klindamicin pri osebah z že obstoječo alergijo na penicilin. To je treba upoštevati pri zdravljenju s klindamicinom pri bolnikih, ki imajo alergijo na penicilin.

Hude kožne neželene reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli klindamicin, so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, kot so reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), ki lahko ogrozijo življenje ali so smrtno. Pojavijo se lahko že po prvem dajanju zdravila. Če se pojavijo znaki in simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje s klindamicinom takoj ukiniti in začeti izvajati ustrezne standardne nujne ukrepe. Če se je pri bolniku ob uporabi klindamicina pojavila resna reakcija, kot so DRESS, SJS, TEN ali AGEPE, se zdravljenja s klindamicinom pri tem bolniku ne sme nikdar več ponovno začeti (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolezni prebavil

Zdravljenje z zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij (antibiotiki) spremeni normalno floro debelega črevesa, kar povzroči prekomerno rast organizma *Clostridioides difficile*. O tem so poročali pri uporabi skoraj vseh zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, vključno s klindamicinom. *C. difficile* proizvaja toksina A in B, ki prispevata k razvoju driske, povezane s *C. difficile* (CDAD -

Clostridioides Difficile Associated Diarrhoea), in je glavni vzrok »antibiotičnega kolitisa« (kolitisa povezanega z uporabo antibiotikov).

Pomembno je, da pri bolnikih, pri katerih se diareja razvije po dajanju antibiotikov, razmislimo o diagnozi CDAD. Ta lahko napreduje v kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.8), ki lahko poteka od blagega do smrtonosnega kolitisa. Pri sumu ali potrditvi z uporabo antibiotikov povezane diareje ali kolitisa, je treba tekoče zdravljenje z antibiotiki, vključno s klindamicinom, ukiniti in takoj uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v tem primeru kontraindicirana.

Zdravljenje s klindamicinom je bilo povezano s psevdomembranskim kolitisom do katerega je prišlo med zdravljenjem s klindamicinom in do 2 do 3 tedne po njem, ki je lahko smrten in ki je povezan s hudo in vztrajno diarejo. Pri predpisovanju klindamicina bolniku, ki je nagnjen k boleznim prebavil, zlasti h kolitisu, je potrebna previdnost. Kolitis in diareja, povezana z uporabo antibiotikov, sta pogostejša in hujša pri oslabilih in/ali starejših bolnikih (> 60 let).

Motnje v živčno-mišičnem prenosu

Pri bolnikih z motnjami v živčno-mišičnem prenosu (npr. miastenija gravis, Parkinsonova bolezen) je potrebna previdnost, saj je bil klindamicin povezan s povzročitvijo živčno-mišične blokade in podaljšanjem le-te (glejte poglavji 4.5 in 4.8). *In vitro* so dokazali, da klindamicin zavira nikotinske acetilholinske receptorje.

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba redno nadzorovati delovanje jeter in ledvic.

Razpolovni čas izločanja se podaljša pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

Prekomerna rast neobčutljivih organizmov

Uporaba klindamicina lahko povzroči tudi prekomerno rast neobčutljivih organizmov, zlasti kvasovk.

Prodiranje v cerebrospinalni likvor

Klindamicin se ne sme uporabljati za zdravljenje meningitisa, ker v cerebrospinalni likvor ne prodira v zadostni meri.

Drugo

Previdnost je potrebna pri bolnikih z atopijskimi boleznimi.

Natrij

To zdravilo vsebuje 6,5 mg natrija na ml raztopine, kar je enako 0,33 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živčno-mišični blokatorji

Klindamicin lahko okrepi delovanje mišičnih relaksantov (živčno-mišični blokatorji). Zato ga je treba pri bolnikih, ki prejemajo taka zdravila, uporabljati previdno.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so se zdravili s klindamicinom v kombinaciji z antagonisti vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol in fluindion), so poročali o zvišanih vrednostih koagulacijskih testov (PT/INR - Prothrombin Time/International Normalized Ratio) in/ali krvavitvah. Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K, pogosto izvajati in spremljati koagulacijske teste.

Druga zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij

Med klindamicinom in eritromicinom so *in vitro* dokazali antagonizem. Zaradi možnega kliničnega pomena, teh dveh zdravil ne smemo dajati sočasno.

Zaviralci in induktorji encimov CYP

Klindamicin se presnavlja pretežno s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5, do glavnega presnovka klindamicinijevega sulfoksida in manj pomembnega presnovka N-dezmetilklindamicina.

Zato lahko zaviralci CYP3A4 in CYP3A5 zmanjšajo očistek klindamicina.

Induktorji CYP3A4 in CYP3A5 lahko povečajo očistek klindamicina. Če se klindamicin uporablja skupaj z močnimi induktorji CYP3A4, kot je rifampicin, je treba bolnike opazovati glede zmanjšane učinkovitosti zdravljenja.

Študije *in vitro* kažejo, da klindamicin ne zavira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali CYP2D6 in le zmerno zavira CYP3A4. Zato so klinično pomembne interakcije med klindamicinom in sočasno uporabljenimi zdravili, ki se presnavljajo s temi encimi CYP, malo verjetne.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti

Klindamicin lahko vpliva na koncentracijo ciklosporina in takrolimusa v krvi. Med zdravljenjem s klindamicinom je priporočljivo spremljanje ravni ciklosporina/takrolimusa v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V kliničnih študijah pri nosečnicah sistemsko dajanje klindamicina v 2. in 3. trimesečju ni bilo povezano s povečano pojavnostjo prirojenih nepravilnosti. Ustreznih, dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah v prvem trimesečju nosečnosti ni. Klindamicin pri ljudeh prehaja skozi placento.

Klindamicin se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to nujno potrebno.

Dojenje

Po sistemskem dajanju so poročali, da se klindamicin v materinem mleku pojavlja v razponu od $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ do $3,8 \mu\text{g/ml}$. Klindamicin lahko potencialno negativno vpliva na črevesno floro dojenega dojenčka s simptomi, kot so driska ali kri v blatu ali izpuščaj. Uporaba klindamicina med dojenjem ni priporočljiva, zato se je treba odločiti, ali da se dojenje prekine ali da se izbere druga možnost zdravljenja. Treba je pretehtati koristi dojenja za dojenčka glede na klinično potrebo matere po klindamicinu.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klindamicin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V preglednici 2 spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili iz izkušenj v kliničnih preskušanjih in izkušenj v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalni, predvsem driska. Gastrointestinalni neželeni učinki se pojavijo pri približno 8 % bolnikov.

Preglednica 2 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Pseudomembranski kolitis*#				Kolitis zaradi <i>Clostridioides difficile</i> *#, vaginalna okužba*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Eozinofilija	Granulocitopenija			Agranulocitoza*, nevtropenija*, trombocitopenija*, levkopenija*, trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema			Angioedem		Anafilaktični šok*, anafilaktoidna reakcija*#, anafilaktična reakcija*, preobčutljivost*+
Bolezni živčevja		Disgevizija, učinek živčno-mišične blokade			Spremembe vonja
Srčne bolezni		Zastoj srca in dihanjaš			
Žilne bolezni	Tromboflebitis ****	Hipotenzijaš			
Bolezni prebavil	Vnetje ustne sluznice, driska**	Bolečine v trebuhu, vnetje požiralnika, navzea, bruhanje		Dispepsija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					Zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	Makulopapulozni izpuščaj	Urtikarija, multiformni eritem, pruritus			Toksična epidermalna nekroliza (TEN)*#, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*#, reakcija na zdravilo (medikamentni eksantem) z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*#, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)*#, eksfoliativni dermatitis*, bulozna dermatitoza*, morbiliformen izpuščaj*
Bolezni sečil					Akutna poškodba ledvic#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Otrdlina na mestu injiciranja***	Bolečina na mestu injiciranja, sterilni absces na mestu injiciranja***			Draženje na mestu injiciranja*

Preiskave	Nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij, zvišane vrednosti transaminaz v serumu				
------------------	---	--	--	--	--

- * Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju zdravljenja.
- ** Pogosto so blagi in pogosto izzvenijo med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja. Ti neželeni učinki so odvisni od načina uporabe in odmerka.
- *** Lahko se pojavijo lokalno po i.m. injiciranju.
- **** Po i.v. dajanju.
- + Po hitrem i.v. infundiranju se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki rdečice ali občutka slabosti s siljenjem na bruhanje.
- # Glejte poglavje 4.4.
- § Poročali so o primerih zastoja srca in dihanja ter hipotenzije po prehitrem i.v. dajanju.

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

Simptomi prevelikega odmerjanja so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Hemodializa in peritonealna dializa nista učinkoviti pri odstranjevanju klindamicina iz seruma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Klindamicin je linkozamidni antibiotik, ki zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Veže se na podenoto 50S bakterijskega ribosoma in vpliva tako na proces sinteze in translacije v ribosomih. Čeprav je klindamicinfosfat *in vitro* neaktiven, hitra hidroliza *in vivo* to spojino pretvori v klindamicin, ki deluje protibakterijsko.

Klindamicin pri običajnih odmerkih *in vitro* izkazuje bakteriostatično delovanje.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je povezana s površino pod krivuljo koncentracije nevezane frakcije učinkovine tekom časa, ki presega minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK; MIC - Minimum Inhibitory Concentration) patogena (fAUC/MIC).

Mehanizem(-i) odpornosti

Odpornost na klindamicin je najpogostejše posledica mutacij na mestu vezave antibiotika na rRNA ali metilacije določenih nukleotidov v 23S RNA ribosomske podenote 50S. Te spremembe lahko določajo navzkrižno odpornost *in vitro* na makrolide in streptogramine B (odpornost proti MLSB - Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B). Odpornost je občasno posledica sprememb v ribosomskih beljakovinah.

Odpornost proti klindamicinu je lahko inducirana z makrolidi pri bakterijskih izolatih, odpornih proti makrolidom.

Inducibilno odpornost lahko dokažemo z difuzijskim testom na disku (D-test) ali v bujonu. Manj pogosti mehanizmi odpornosti vključujejo modifikacijo antibiotika in aktivno izločanje antibiotika iz bakterije. Med klindamicinom in linkomicinom obstaja popolna navzkrižna odpornost. Kot pri mnogih antibiotikih se pojavnost odpornosti razlikuje glede na bakterijsko vrsto in zemljepisno območje.

Pojavnost odpornosti proti klindamicinu je večja pri izolatih stafilokokov, odpornih proti meticilinu, in pnevmokokov, odpornih proti penicilinu, kot pri organizmih, občutljivih na ta zdravila.

Večina proti meticilinu odpornih *S. aureus* (MRSA) ima konstitutivno vrsto odpornosti na MLSB in so zato odporne proti klindamicinu. Okužb, ki jih povzročajo proti makrolidom odporni stafilokoki, se ne sme zdraviti s klindamicinom, tudi če je bila *in vitro* dokazana občutljivost, saj lahko zdravljenje povzroči selekcijo mutantov s konstitutivno odpornostjo na MLSB.

Pri sevih s konstitutivno odpornostjo proti MLSB se kaže popolna navzkrižna odpornost klindamicina z linkomicinom, makrolidi (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin, spiramicin) in tudi streptograminom B.

Razmejitevne vrednosti za določanje občutljivosti

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

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

Razširjenost pridobljene odpornosti

Razširjenost pridobljene odpornosti se lahko razlikuje glede na zemljepisno lego in čas za izbrane vrste. Zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti še zlasti za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna razširjenost takšna, da je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Zlasti v primeru hudih okužb ali neuspeha zdravljenja je priporočljivo opraviti mikrobiološko diagnostiko s preverjanjem patogene in njegove občutljivosti na klindamicin.

Pogosto občutljive vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (za meticilin občutljivi in za meticilin občutljivi koagulaza-negativni stafilokoki)

Streptococcus, skupine A, B, C in G

Streptococcus pneumoniae (za penicilin občutljivi izolati)

Streptococcus pyogenes

Streptokoki skupine *Viridans*

Anaerobni grampozitivni mikroorganizmi

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Actinomyces israelii

Cutibacterium acnes

Peptoniphilus spp.¹

Propionibacterium spp.¹

Anaerobni gramnegativni mikroorganizmi

Fusobacterium spp. (razen *F. varium*)

Prevotella spp.

Veillonella spp.¹

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis

Gardnerella vaginalis

*Chlamydophila pneumoniae*¹

*Mycoplasma hominis*¹

¹ Ob objavi seznama ni bilo na voljo nobenih posodobljenih podatkov. Za predpostavko o občutljivosti so bili uporabljeni primarna literatura, znanstvena standardna literatura in terapevtska priporočila.

Vrste, pri katerih je lahko pridobljena odpornost problem

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (odporni proti meticilinu)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Corynebacterium spp.

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Moraxella catarrhalis

Anaerobni grampozitivni mikroorganizmi

Clostridioides difficile

Anaerobni gramnegativni mikroorganizmi

Bacteroides spp.

Inherentno odporni organizmi

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Drugi mikroorganizmi

Ureaplasma urealyticum

Mycoplasma pneumoniae

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularnem injiciranju 600 mg klindamicinfosfata se največja koncentracija klindamicina v serumu med 5 in 10 µg/ml pojavi v obdobju od 1 do 4 ur po dajanju. Po intravenskem infundiranju 300 mg, ki traja 10 minut, in 600 mg, ki traja 20 minut, so največje koncentracije v serumu ob koncu infundiranja 7 µg/ml oziroma 10 µg/ml.

Ravni klindamicina v serumu lahko vzdržujemo nad minimalno inhibitorno koncentracijo *in vitro* za večino občutljivih mikroorganizmov z intravenskim infundiranjem klindamicinfosfata vsakih 8-12 ur

pri odraslih in vsakih 6–8 ur pri otrocih, starejših od 3 let. Konstantna raven se doseže po tretjem odmerku.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine je med 40 % in 94 %. Klindamicin zlahka prodre v večino telesnih tekočin in tkiv (vključno s kostmi), zato je alternativa za težko dostopna žarišča okužb, kot so okužbe mehkih tkiv ter akutni in kronični osteomielitis. Približno 40 % (20–75 %) serumske ravni doseže v kostnem tkivu, v materinem mleku 50–100 %, v sinovialni tekočini 50 %, v sputumu 30–75 %, v peritonealni tekočini 50 %, v fetalni krvi 40 %, v gnoju 30 %, v plevralni tekočini 50–90 %. Vendar klindamicin ne prodre v cerebrospinalni likvor niti v primerih meningitisa.

Po večkratnih odmerkih so bile koncentracije v plodovnici približno 30 % koncentracij v materini krvi.

Biotransformacija

Študije *in vitro* v človeških jetrih in črevesnih mikrosomih so pokazale, da klindamicin oksidira predvsem CYP3A4 z manjšim prispevkom CYP3A5, pri čemer nastaneta presnovka klindamicinjev sulfoksid in manj pomemben presnovek N-dezmetilklindamicin.

Razpolovni čas klindamicina v plazmi je 2,4 ure. Pri bolnikih z ledvično insuficienco in zmerno do hudo jetrno insuficienco se razpolovni čas podaljša.

Izločanje

Po parenteralnem dajanju se približno 15 % uporabljenega odmerka izloči z urinom. Izločanje poteka predvsem z žolčem in blatom kot biološko neaktivni presnovki.

Hemodializa in peritonealna dializa nista učinkoviti metodi zdravljenja za odstranjevanje klindamicina iz seruma.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije klindamicina v serumu naraščajo linearno z večanjem odmerka.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki s prekomerno telesno težo, stari od 2 do < 18 let, in odrasli s prekomerno telesno težo, stari od 18 do 20 let

Farmakokinetične študije pri pediatričnih bolnikih s prekomerno telesno težo (starih od 2 do < 18 let) in odraslih s prekomerno telesno težo (starih od 18 do 20 let) kažejo, da sta očistek in volumen porazdelitve klindamicina, normalizirana glede na celotno telesno maso, primerljiva med bolniki s prekomerno telesno težo in tistimi z normalno telesno težo.

Starejši bolniki

Farmakokinetične študije pri starejših (starih 61–79 let) in mlajših odraslih (starih 18–39 let) kažejo, da starost sama ne spremeni farmakokinetike klindamicina (očistek, razpolovni čas izločanja, volumen porazdelitve in AUC po i.v. dajanju klindamicina).

Okvara ledvic

Razpolovni čas klindamicina v serumu se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro nekoliko podaljša (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost

Dolgoročnih študij kancerogenosti na živalih niso izvedli.

Mutagenost

Genotoksični testi, ki so jih izvedli, vključujejo mikronukleusni test na podganah in Amesov test bakterijske reverzne mutacije na salmonelah. Rezultati obeh testov so bili negativni.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

V poskusih glede razvoja ploda in zarodka pri podganah s peroralnim odmerjanjem ter poskusih glede razvoja ploda in zarodka pri podganah in kuncih s subkutanim odmerjanjem so škodljiv vpliv na razvoj opazili le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za samico mater.

Študije razmnoževanja na živalih ne napovedujejo vedno odziva pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Naslednja zdravila so fizikalno nezdružljiva s klindamicinfosfatom: ampicilin, natrijev fenitoinat, barbiturati, aminofilin, kalcijev glukonat, magnezijev sulfat, natrijev ceftriaksonat, ciprofloksacin, idarubicinijev klorid in ranitidinijev klorid.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Rok uporabnosti po odpiranju ampule: Zdravilo je treba porabiti takoj.

Rok uporabnosti po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po redčenju sta bili dokazani za 48 ur pri 25 °C in 2–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Pri čemer shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri 2 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. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po odprtju in redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml ali 4 ml raztopine, napolnjene v brezbarvne steklene ampule s točkasto zarezo za odlom vrha ampule.

Eno pakiranje vsebuje 1, 5 ali 10 ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni del je treba zavreči.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Ne uporabljajte, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja (npr. delci). Uporabljati je treba le bistre raztopine brez vidnih delcev.

Možno je redčenje z:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje

Koncentracija klindamicina v vehiklu ne sme preseči 18 mg/ml. Glejte poglavje 4.2 za dodatna priporočila o redčenju zdravila pred dajanjem.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Latvija
Tel.: +371 67083320
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

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

H/24/03150/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 10. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 6. 2024