

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DALACIN C 300 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο, περιέχει 361,4 mg υδροχλωρική κλινδαμυκίνη που αντιστοιχεί σε 300 mg κλινδαμυκίνη

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο υδροχλωρικής κλινδαμυκίνης περιέχει 260 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σοβαρές λοιμώξεις από gram θετικούς κόκκους [όπως σταφυλόκοκκοι (στελέχη που παράγουν πενικιλλίναση και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλλίναση), στρεπτόκοκκοι και πνευμονιόκοκκοι. Οι εντερόκοκκοι είναι ενδογενώς ανθεκτικοί στην κλινδαμυκίνη], διάφορα αναερόβια και ιδίως *Bacteroides fragilis* (λοιμώξεις ενδοπεριτοναϊκές, γυναικολογικές), οστεομυελίτιδα.

Τοξοπλάσμική εγκεφαλίτιδα σε ασθενείς με AIDS. Σε ασθενείς, στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι καλά ανεκτή, η κλινδαμυκίνη σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*) σε ασθενείς με AIDS. Σε ασθενείς, οι οποίοι δεν ανέχονται ικανοποιητικά ή δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, η κλινδαμυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πριμακίνη.

Η χρήση της κλινδαμυκίνης πρέπει να περιορίζεται σε απόλυτες ενδείξεις ή όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα ασφαλέστερα αντιβιοτικά, εξαιτίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

300 mg/6ωρο. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι γεμάτο νερό, ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα ερεθισμού του οισοφάγου.

Παιδιατρικός πληθυσμός (Ηλικίας άνω του 1 μηνός)

Η δοσολογία της κλινδαμυκίνης πρέπει να βασίζεται στο συνολικό σωματικό βάρος ανεξάρτητα της παχυσαρκίας. Τα καψάκια υδροχλωρικής κλινδαμυκίνης θα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε παιδιά που μπορούν να καταπιούν καψάκια.

Τα καψάκια υδροχλωρικής κλινδαμυκίνης θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι γεμάτο νερό, ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα ερεθισμού του οισοφάγου.

Συνιστώμενη δοσολογία: 8-25 mg/kg/ημέρα σε 3 ή 4 ίσες δόσεις.

Η χρήση των καψακίων μπορεί να μην είναι κατάλληλη ώστε να παρέχει τις ακριβείς δόσεις σε mg/kg που απαιτούνται για τη θεραπεία των παιδιών.

Θεραπεία της τοξοπλασμικής εγκεφαλίτιδας σε ασθενείς με AIDS:

Φωσφορική κλινδαμυκίνη ενδοφλεβίως ή υδροχλωρική κλινδαμυκίνη από του στόματος 600 έως 1200 mg κάθε 6 ώρες επί δύο εβδομάδες και ακολούθως υδροχλωρική κλινδαμυκίνη 300 έως 600 mg από του στόματος κάθε 6 ώρες. Η συνήθης συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι 8 έως 10 εβδομάδες. Η δόση της πυριμεθαμίνης είναι 25 έως 75 mg από του στόματος ημερησίως επί 8 έως 10 εβδομάδες. Με υψηλότερες δόσεις πυριμεθαμίνης θα πρέπει να χορηγείται φολινικό οξύ 10 έως 20 mg ημερησίως.

Θεραπεία της πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*) σε ασθενείς με AIDS:

Φωσφορική κλινδαμυκίνη ενδοφλεβίως 600 έως 900 mg κάθε 6 ώρες ή 900 mg ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες ή υδροχλωρική κλινδαμυκίνη 300 έως 450 mg από του στόματος κάθε 6 ώρες επί 21 ημέρες και πριμακίνη από του στόματος σε άπαξ δόση 10 έως 30 mg ημερησίως επί 21 ημέρες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην κλινδαμυκίνη ή στη λινκομυκίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, διαρροϊκά σύνδρομα, ιστορικό κολίτιδας ή εντερίτιδας ή κολίτιδας από αντιβιοτικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που εμφανίζουν αλλεργία σε φάρμακα ή άλλα αλλεργιογόνα.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως είναι η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), και η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με κλινδαμυκίνη. Εάν συμβούν αντίδραση υπερευαισθησίας ή

σοβαρή δερματική αντίδραση, η κλινδαμυκίνη πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η ενδεδειγμένη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Έχει αναφερθεί διάρροια που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile* (CDAD) με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβακτηριακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλινδαμυκίνης, και η οποία ενδέχεται να ποικίλλει σε βαρύτητα από ελαφρά διάρροια έως θανατηφόρο κολίτιδα.

Η θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες προκαλεί αλλαγές στη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που οδηγεί σε υπερανάπτυξη του *Clostridium difficile*.

Το *Clostridium difficile* παράγει τοξίνες Α και Β, οι οποίες συμβάλλουν στην εμφάνιση διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile* (CDAD). Αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8), η οποία μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως και θανατηφόρος. Αν πιθανολογείται ή έχει επιβεβαιωθεί διάρροια εξ αντιβιοτικών ή κολίτιδα εξ αντιβιοτικών, η θεραπεία με κλινδαμυκίνη, πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται αμέσως τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό δεν ενδείκνυνται σε αυτήν την περίπτωση.

Στελέχη *C. Difficile* που υπερπαράγουν τοξίνες σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς προκαλούν λοιμώξεις που μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε κολεκτομή.

Η πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile* πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Η λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι η CDAD μπορεί να εμφανιστεί έως και δύο μήνες μετά τη χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων.

Η κλινδαμυκίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας, καθώς το φάρμακο δεν διαχέεται ικανοποιητικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Σε περιπτώσεις παρατεταμένης θεραπείας, πρέπει να ελέγχεται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία.

Οξεία νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αναφέρθηκε σπάνια. Σε ασθενείς που πάσχουν από προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φάρμακα, πρέπει να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χρήση της κλινδαμυκίνης ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, ιδίως μυκήτων.

Έκδοχα

Το σκληρό καψάκιο DALACIN C περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κλινδαμυκίνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα CYP3A4, και σε μικρότερο βαθμό από το κυτόχρωμα CYP3A5, στον πρωτεύοντα μεταβολίτη σουλφοξείδιο της κλινδαμυκίνης και στον

δευτερεύοντα μεταβολίτη N-δεσμεθυλοκλινδαμυκίνη. Ως εκ τούτου, οι αναστολείς των CYP3A4 και CYP3A5 κυτοχρωμάτων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της κλινδαμυκίνης και οι επαγωγείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της κλινδαμυκίνης. Κατά την παρουσία ισχυρών επαγωγέων του κυτοχρώματος CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, συνιστάται παρακολούθηση για πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας.

Μελέτες *in vitro* καταδεικνύουν ότι η κλινδαμυκίνη δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 και CYP2D6 και αναστέλλει μόνο μετρίως το CYP3A4. Ως εκ τούτου, δεν είναι πιθανό να παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κλινδαμυκίνης και των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα των παραπάνω κυτοχρωμάτων.

Έχει αποδειχθεί ότι η ενέσιμα χορηγούμενη κλινδαμυκίνη έχει ιδιότητες νευρομυϊκού αποκλεισμού, οι οποίες μπορεί να ενισχύσουν τη δράση άλλων νευρομυϊκών αποκλειστών. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν τέτοιους παράγοντες.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K:

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές δοκιμασιών πήξης (PT/INR) και/ή αυξημένη αιμορραγία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλινδαμυκίνη σε συνδυασμό με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη και φλουινδιόνη). Επομένως, οι τιμές των δοκιμασιών πήξης θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Η χλωραμφαινικόλη ανταγωνίζεται τη δράση της. Προσοφητικές ουσίες (καολίνης κ.λ.π.) μειώνουν την απορρόφησή της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες τοξικότητας στο αναπαραγωγικό σύστημα σε αρουραίους και κουνέλια, με από του στόματος και υποδόρια χορήγηση, δεν ανέδειξαν επηρεασμένη γονιμότητα ή βλάβη στο έμβρυο που να οφείλονται στην κλινδαμυκίνη, εξαιρουμένων των δόσεων που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα δεν προδικάζουν πάντοτε την ανταπόκριση στον άνθρωπο.

Η κλινδαμυκίνη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, οι συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό ήταν περίπου στο 30% των συγκεντρώσεων στο μητρικό αίμα.

Σε κλινικές μελέτες σε εγκύους γυναίκες, η συστηματική χορήγηση της κλινδαμυκίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Η κλινδαμυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη, μόνον όταν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η από του στόματος και παρεντερικά χορηγούμενη κλινδαμυκίνη έχει αναφερθεί ότι εμφανίσθηκε στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε εύρος τιμών από <0, 5-3,8 μg/mL. Η κλινδαμυκίνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γαστρεντερική χλωρίδα του θηλάζοντος βρέφους όπως διάρροια ή αίμα στα κόπρανα, ή εξάνθημα. Εάν απαιτείται η λήψη κλινδαμυκίνης από του στόματος ή ενδοφλέβια από τη θηλάζουσα μητέρα, αυτό δεν αποτελεί λόγο διακοπής του

θηλασμού, αλλά ενδέχεται να προτιμηθεί εναλλακτικό φάρμακο. Τα οφέλη του θηλασμού στην ανάπτυξη και την υγεία θα πρέπει να εξετάζονται μαζί με την κλινική ανάγκη της μητέρας για κλινδαμυκίνη και τις τυχόν δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλάζον παιδί από την κλινδαμυκίνη ή από την υποκείμενη κατάσταση της μητέρας.

Γονιμότητα

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με κλινδαμυκίνη από του στόματος δεν κατέδειξαν κάποια επίδραση στη γονιμότητα ή την ικανότητα ζευγαρώματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της κλινδαμυκίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί έπειτα από συστηματική χρήση..

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν μέσω της εμπειρίας από κλινικές μελέτες και της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Η ομαδοποίηση βάσει συχνότητας έχει οριστεί σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα* [#]				κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> *, λοίμωξη του κόλπου*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ηωσινοφιλία				ακοκκιοκυτταραιμία*, ουδετεροπενία*, θρομβοπενία*, λευκοπενία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					αναφυλακτικό σοκ*, αναφυλακτοειδής αντίδραση*, αναφυλακτική αντίδραση*, υπερευαισθησία*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		δυσγευσία			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος			έλκος του οισοφάγου*, οισοφαγίτιδα*
Διαταραχές του					ίκτερος*

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

ήπατος και των χοληφόρων					
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες	κνίδωση	Πολύμορφο ερύθημα, Κνησμός		τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)*, σύνδρομο Stevens Johnson (SJS)*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)*, αγγειοοίδημα*, αποφολιδωτική δερματίτιδα*, δερματίτιδα πομφολυγώδης*, εξάνθημα ιλαροειδές*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Οξεία νεφρική βλάβη [#]
Παρακλινικές εξετάσεις	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές				

* ΑΕ που διαπιστώθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

[#] Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση δεν είναι αποτελεσματικές για την απομάκρυνση της κλινδαμυκίνης από τον ορό.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να προκληθεί αλλεργική αντίδραση. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, αντιϊσταμινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, λινκοζαμίδες, κωδικός ATC: J01FF01

Μηχανισμός δράσης

Η κλινδαμυκίνη είναι ένα λινκοσαμίδικό αντιβιοτικό, το οποίο αναστέλλει τη σύνθεση βακτηριακών πρωτεϊνών. Δεσμεύεται στη ριβοσωμική υπομονάδα 50S και επιδρά τόσο στη συναρμολόγηση του ριβοσώματος όσο και στη διαδικασία μετάφρασης. Παρόλο που η φωσφορική κλινδαμυκίνη είναι ανενεργή *in vitro*, (σε αντίθεση με την υδροχλωρική κλινδαμυκίνη η οποία είναι δραστική τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*), η ταχεία *in vivo* υδρόλυση μετατρέπει αυτή την ένωση στην αντιβακτηριακώς ενεργή κλινδαμυκίνη. Στις συνήθεις δόσεις, η κλινδαμυκίνη παρουσιάζει *in vitro* βακτηριοστατική δραστηριότητα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αποτελεσματικότητα σχετίζεται με τη χρονική περίοδο κατά την οποία το επίπεδο του παράγοντα είναι πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του παθογόνου (%T>MIC).

Αντοχή

Η αντοχή στην κλινδαμυκίνη οφείλεται συχνότερα σε μεταλλάξεις στο rRNA της θέσης δέσμευσης του αντιβιοτικού ή σε μεθυλίωση συγκεκριμένων νουκλεοτιδίων στο 23S RNA της ριβοσωμικής υπομονάδας 50S. Αυτές οι διαφοροποιήσεις μπορούν να καθορίσουν την *in vitro* διασταυρούμενη αντοχή στα μακρολίδια και τις στρεπτογραμίνες B (φαινότυπος MLS_B). Η αντοχή περιστασιακά οφείλεται σε διαφοροποιήσεις στις ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Η αντοχή στην κλινδαμυκίνη μπορεί να επάγεται από μακρολίδια σε βακτηριακά στελέχη ανθεκτικά στα μακρολίδια. Η επαγόμενη αντοχή μπορεί να καταδειχθεί με μια δοκιμή δίσκου (δοκιμή D-ζώνης) ή σε ζωμό. Οι μηχανισμοί αντοχής που συναντώνται λιγότερο συχνά περιλαμβάνουν την τροποποίηση του αντιβιοτικού και την ενεργό εκροή. Υπάρχει πλήρης διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ κλινδαμυκίνης και λινκομυκίνης. Όπως ισχύει με πολλά αντιβιοτικά, η επίπτωση της αντοχής ποικίλλει ανάλογα με τα βακτηριακά είδη και τη γεωγραφική περιοχή. Η επίπτωση της αντοχής στην κλινδαμυκίνη είναι υψηλότερη μεταξύ των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη απομονωθέντων στελεχών σταφυλοκόκκου και των ανθεκτικών στην πενικιλίνη απομονωθέντων στελεχών πνευμονιοκόκκου παρά μεταξύ οργανισμών που είναι ευαίσθητοι σε αυτούς τους παράγοντες.

Αντιμικροβιακή δραστηριότητα

Το δραστικό συστατικό του φαρμακευτικού προϊόντος είναι η κλινδαμυκίνη, ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό που παράγεται από την αντικατάσταση με χλώριο στη θέση 7-(S) της 7-(R)-υδροξυλομάδος της μητρικής ένωσης λινκομυκίνης.

Η κλινδαμυκίνη μπορεί να είναι είτε βακτηριοκτόνος είτε βακτηριοστατική, ανάλογα με την ευαισθησία του μικροοργανισμού και τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού.

Έχει αποδειχθεί ότι η κλινδαμυκίνη έχει δραστηριότητα *in vitro* εναντίον των περισσότερων απομονωθέντων στελεχών των ακόλουθων οργανισμών:

Αερόβια βακτήρια

Gram-θετικά βακτήρια

- *Staphylococcus aureus* (απομονωθέντα στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)
- Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση (απομονωθέντα στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)
- *Streptococcus pneumoniae* (απομονωθέντα στελέχη ευαίσθητα στην πενικιλίνη)
- Β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδων A, B, C και G
- Στρεπτόκοκκοι ομάδας viridans
- *Corynebacterium* spp.

Gram-αρνητικά βακτήρια

- *Chlamydia trachomatis*

Αναερόβια βακτήρια

Gram-θετικά βακτήρια

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (εκτός από *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella* (*Eubacterium*) spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Cutibacterium acnes*

Gram-αρνητικά βακτήρια

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Μύκητες

- *Pneumocystis jirovecii*

Πρωτόζωα

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί είναι γενικά ανθεκτικοί στην κλινδαμυκίνη:

- *Enterococcus* spp.
- *Nocardia* spp.
- *Neisseria meningitidis*
- Στελέχη *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και στελέχη *Haemophilus influenzae* (ανάλογα με τις περιοχές όπου είναι γνωστό ότι υπάρχει αντοχή στο αντιβιοτικό).

Όρια ευαισθησίας

- Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και η πληροφόρηση σε τοπικό επίπεδο γύρω από την αντοχή είναι επιθυμητή, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπως απαιτείται, θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού όταν ο επιπολασμός της αντοχής σε τοπικό επίπεδο είναι τέτοιος, ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα τουλάχιστον για μερικούς τύπους λοιμώξεων είναι υπό αμφισβήτηση. Ιδιαίτερα σε σοβαρές λοιμώξεις ή σε αποτυχία θεραπείας, συνιστάται μικροβιολογική διάγνωση με επαλήθευση του παθογόνου και της ευαισθησίας του στην κλινδαμυκίνη.
- Η αντοχή συνήθως προσδιορίζεται από ερμηνευτικά κριτήρια ευαισθησίας (όρια ευαισθησίας) που έχουν θεσπιστεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) για αντιβιοτικά που χορηγούνται συστηματικά.
- Τα όρια ευαισθησίας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 1. EUCAST Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας για την Κλινδαμυκίνη («Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Έλεγχο Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας. Πίνακες ορίων ευαισθησίας για την ερμηνεία των MICs και διαμέτρων ζώνης. Έκδοση 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>. »)

Οργανισμός	MIC όρια ευαισθησίας (mg/L)		Διάμετρος ζώνης ορίων ευαισθησίας (mm) ^a	
	S ≤	R ≥	S ≥	R ≤
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,25	22	22
<i>Streptococcus</i> Ομάδες A, B, C και G	0,5	0,5	17	17

Πίνακας 1. EUCAST Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας για την Κλινδαμυκίνη («Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Έλεγχο Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας. Πίνακες ορίων ευαισθησίας για την ερμηνεία των MICs και διαμέτρων ζώνης. Έκδοση 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>. »)

Οργανισμός	MIC όρια ευαισθησίας (mg/L)		Διάμετρος ζώνης ορίων ευαισθησίας (mm)^α	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Στρεπτόκοκκοι ομάδας viridans</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Bacteroides</i> spp.	(4) ^β	(4) ^β	(10) ^β	(10) ^β
<i>Prevotella</i> spp.	0,25	0,25	31	31
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,25	0,25	30	30
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25	0,25	19	19
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25	0,25	26	26
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20
<i>Bacillus</i> spp. (εκτός του <i>B. anthracis</i>)	1	1	17	17

^α Περιεχόμενο δισκίου 2 μg κλινδαμυκίνης

S=ευαίσθητο, R=ανθεκτικό

^β Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης των ορίων ευαισθησίας εντός παρενθέσεων παρέχονται στο έγγραφο καθοδήγησης EUCAST όρια ευαισθησίας εντός παρενθέσεων με ημερομηνία 1 Δεκεμβρίου 2021.

Για τα αναερόβια βακτήρια χωρίς συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των Gram-θετικών κόκκων, συνιστάται ένα όριο ευαισθησίας της τάξης του 0,5 mg/L (Έλεγχος αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε ομάδες οργανισμών ή παραγόντων για τους οποίους δεν υπάρχουν όρια ευαισθησίας της EUCAST, Επικαιροποίηση 1 Δεκεμβρίου 2021).

Τα Εύρη Ποιοτικού Ελέγχου (QC) σύμφωνα με την EUCAST για τους προσδιορισμούς της MIC και της ζώνης δίσκου παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2. EUCAST Αποδεκτά Εύρη Ποιοτικού Ελέγχου (QC) για την Κλινδαμυκίνη που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στην Επικύρωση των Αποτελεσμάτων των Δοκιμών Ευαισθησίας («Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Έλεγχο Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας. Συνήθης και εκτεταμένος εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος για τον προσδιορισμό των MIC και διάχυσης δίσκου, όπως συνιστάται από την EUCAST. Έκδοση 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.»)

QC Στέλεχος	Εύρος Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (mg/L)	Εύρος Διάχυσης Δίσκου (Διάμετροι Ζώνης σε mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22-28
Το ATCC® είναι σήμα κατατεθέν της Αμερικάνικης Συλλογής Καλλιεργειών		

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κλινδαμυκίνη λαμβανομένη από το στόμα απορροφάται ταχύτατα και σχεδόν πλήρως (90%). Με από του στόματος χορήγηση σε ενήλικες 150 mg κλινδαμυκίνης, μέγιστες στάθμες στον ορό, ύψους 2,5 µg/mL, επιτυγχάνονται σε 45 πρώτα λεπτά. Μετά από 3 ώρες, η στάθμη στον ορό είναι 1,5 µg/mL και μετά από 6 ώρες φθάνει τα 0,7 µg/mL.

Η απορρόφησή της από του στόματος χορηγούμενης κλινδαμυκίνης δεν επηρεάζεται ποσοτικά σημαντικά από ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η απορρόφηση όμως μπορεί κάπως να καθυστερήσει.

Κατανομή

Η σύνδεση με πρωτεΐνες κυμαίνεται από 80% έως 90% της χορηγούμενης δόσεως. Δεν παρατηρείται αθροιστική ικανότητα μετά την από του στόματος χορήγηση. Η κλινδαμυκίνη διεισδύει εύκολα στα περισσότερα υγρά του σώματος και στους ιστούς, περνά μέσω του πλακούντα στο έμβρυο, καθώς και στο μητρικό γάλα. Στον οστίτη ιστό συγκεντρώνεται περίπου το 40% (20%-75%) της στάθμης στον ορό, στο μητρικό γάλα το 50%-100%, στο αρθρικό υγρό το 50%, στα πτύελα το 30%-75%, στο περιτοναϊκό υγρό το 50%, στο εμβρυϊκό αίμα το 40%, στο πύον το 30%, στο πλευριτικό υγρό το 50%-90%. Αντιθέτως, η κλινδαμυκίνη δεν διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ακόμη και σε περίπτωση μηνιγγίτιδας.

Βιομετασχηματισμός

Η κλινδαμυκίνη έχει χρόνο ημισείας ζωής περίπου 1,5 - 3,5 ώρες. Ο χρόνος ημισείας ζωής αυξάνεται ελαφρώς σε ασθενείς με εκσεσημασμένη έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας. Το δοσολογικό σχήμα δεν χρειάζεται να τροποποιηθεί επί παρουσία ελαφράς ή μέτριας νεφρικής ή ηπατικής νόσου. Η κλινδαμυκίνη μεταβολίζεται σχετικά δύσκολα. Μελέτες *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά και εντερικά μικροσωμάτια κατέδειξαν ότι η κλινδαμυκίνη οξειδώνεται κυρίως από το κυτόχρωμα CYP3A4, με ελάχιστη συμμετοχή από το κυτόχρωμα CYP3A5, προς σουλφοξείδιο της κλινδαμυκίνης και έναν δευτερεύοντα μεταβολίτη, τη Ν-δεσμεθυλοκλινδαμυκίνη.

Αποβολή

Η αποβολή μικροβιολογικώς ενεργού μορφής στα ούρα ποικίλλει από 10%-20% και στα κόπρανα είναι περίπου 4%. Το υπόλοιπο αποβάλλεται υπό μορφή βιολογικώς ανενεργών μεταβολιτών. Η αποβολή λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω της χολής και των κοπράνων. Η αιμοκάθαρση και η διαπεριτοναϊκή κάθαρση δεν είναι αποτελεσματικές μέθοδοι για την απομάκρυνση της κλινδαμυκίνης.

Παχύσαρκοι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών και παχύσαρκοι ενήλικες ηλικίας 18 έως 20 ετών

Μια ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής σε παχύσαρκους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών και παχύσαρκους ενήλικες ηλικίας 18 έως 20 ετών κατέδειξε ότι η κάθαρση της κλινδαμυκίνης και ο όγκος κατανομής κανονικοποιημένος σύμφωνα με το συνολικό σωματικό βάρος είναι συγκρίσιμα, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα.

Μελέτες γονιδιατοξικότητας και γονιμότητας έχουν διεξαχθεί σε ζώα και έχουν αποβεί αρνητικές (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε από του στόματος μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και σε υποδόριες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στην ανάπτυξη, εξαιρουμένων των δόσεων που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο αραβοσίτου,
μονοϋδρική λακτόζη,
κεκαθαρμένος τάλκης,
στεατικό μαγνήσιο,
διοξείδιο του τιτανίου,
ερυθροσίνη,
ινδικοκαρμίνιο,
ζελατίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

6.3 Δεν εφαρμόζεται. Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PVC/Aluminium

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ: 210 6785 800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22890/9.05.03

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Οκτωβρίου 1994

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2023