

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLINDAMICINA FOSFATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 150 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 4 ml contiene:

Principio attivo:

Clindamicina fosfato	712,92 mg
equivalente a clindamicina base	600,0 mg

Eccipienti con effetti noti:

ogni ml di soluzione contiene 9,45 mg di alcool benzilico e 0,50 mg di bisodio edetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La clindamicina è indicata nel trattamento delle gravi infezioni sostenute da germi anaerobi sensibili, nonché nel trattamento delle gravi infezioni sostenute da stafilococchi, streptococchi e pneumococchi.

Un trattamento con clindamicina, per lo più associata ad un antibiotico aminoglicosidico, può essere preso in considerazione come alternativa nella terapia di infezioni ginecologiche e pelviche acute da *Chlamydia trachomatis* quando l'impiego dell'antibiotico di scelta, le tetracicline, è controindicato.

La clindamicina si è dimostrata efficace nel trattamento di infezioni da stafilococchi resistenti ad altri antibiotici; prima dell'impiego è necessario tuttavia eseguire opportuni test microbiologici al fine di stabilire la sensibilità in vitro del germe verso l'antibiotico.

Trattamento delle infezioni opportunistiche da *Toxoplasma gondii* e *Pneumocystis jiroveci* in pazienti immunocompromessi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia e la via di somministrazione devono essere determinate dalla gravità dell'infezione, dalle condizioni del paziente e dalla sensibilità del microrganismo responsabile.

Posologia

Adulti: somministrazione per via intramuscolare profonda e per fleboclisi.

Infezioni gravi da cocchi aerobi Gram-positivi e anaerobi più sensibili (generalmente **non** sono inclusi il *Bacteroides fragilis*, i *Peptococchi* ed i *Clostridi* diversi dal *Clostridium perfringens*): 600-1200 mg/die suddivisi in due, tre o quattro somministrazioni.

Infezioni gravissime, particolarmente quelle dovute ad accertato o sospetto *Bacteroides fragilis*, *Peptococchi* o *Clostridi* diversi dai *Clostridium perfringens*: 1200-2700 mg/die suddivisi in due, tre o quattro somministrazioni.

Questi dosaggi, se il caso lo richiede, possono essere aumentati fino a 4800 mg/die da somministrare per flebo in quelle infezioni che possono compromettere la vita del paziente.

Non somministrare per via intramuscolare dosi singole superiori a 600 mg.

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. non deve essere iniettato per via endovenosa sotto forma di bolo non diluito, ma deve essere infuso in un periodo di almeno 10-60 minuti.

Il farmaco può essere somministrato per la prima volta mediante fleboclisi rapida e successivamente mediante fleboclisi lenta secondo lo schema seguente:

Per mantenere concentrazioni ematiche di clindamicina superiori a:	Iniziare con fleboclisi rapida di:	Indi continuare con:
4 mcg/ml	10 mg/min per 30'	0,75 mg/min
5 mcg/ml	15 mg/min per 30'	1,00 mg/min
6 mcg/ml	20 mg/min per 30'	1,25 mg/min

Nella malattia infiammatoria pelvica: 900 mg ogni 8 ore per via endovenosa in associazione ad un appropriato antibiotico attivo sugli aerobi Gram-negativi. Continuare la terapia per almeno 4 giorni e, comunque, per 48 ore dopo che si è osservato un miglioramento nella paziente.

Continuare la terapia con clindamicina orale al dosaggio di 450 mg ogni 6 ore fino a completare il ciclo di terapia (10-14 giorni).

Toxoplasmosi cerebrale in pazienti immunodeficienti ad alto rischio: 600-1200 mg di clindamicina fosfato per via endovenosa o di clindamicina cloridrato per via orale ogni 6 ore per due settimane, seguiti da 300-600 mg di clindamicina

cloridrato per via orale ogni 6 ore fino a completare il ciclo terapeutico di 8-10 settimane.

Quando la clindamicina viene associata alla pirimetamina la dose di quest'ultima è di 25-75 mg per via orale per 8-10 settimane. Con le dosi più elevate di pirimetamina si consiglia di somministrare 10-20 mg/die di acido folinico.

Polmonite da *Pneumocystis jiroveci* in pazienti immunodeficienti ad alto rischio: clindamicina fosfato per via endovenosa 600 mg ogni 6 ore o 900 mg ogni 8 ore oppure 300-450 mg di clindamicina cloridrato per via orale ogni 6 ore somministrate per 21 giorni e 15-30 mg di primachina somministrata per via orale una volta al giorno per 21 giorni.

Popolazione pediatrica

Al di sopra dei due anni di età, somministrazione per via intramuscolare profonda o per fleboclisi.

Infezioni gravi: 15-25 mg/kg/die suddivisi in 3-4 somministrazioni

Infezioni gravissime: 25-40 mg/kg/die suddivisi in 3-4 somministrazioni

Il dosaggio da somministrare ai bambini può, in alternativa, essere valutato in base alla superficie corporea: 350 mg/m²/die per le infezioni gravi e 450 mg/m²/die per le infezioni gravissime.

Se si dovesse manifestare una grave diarrea, sospendere l'antibiotico.

La terapia per via parenterale può essere sostituita da quella orale (capsule) quando le condizioni migliorano e a discrezione del medico. In caso di infezioni da streptococco betaemolitico, continuare il trattamento per almeno 10 giorni.

Modo di somministrazione

Diluizione e velocità di somministrazione

Non somministrare per via intramuscolare dosi singole superiori a 600 mg. La concentrazione di clindamicina nel diluente per infusione non deve superare 18 mg/ml e **la velocità di infusione non deve superare 30 mg al minuto**. La somministrazione di Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. mediante fleboclisi va effettuata secondo lo schema seguente:

<i>Dose</i>	<i>Diluire in</i>	<i>Tempo di somministrazione</i>
300 mg	50 ml	10 minuti
600 mg	50 ml	20 minuti
900 mg	50 -100 ml	30 minuti
1200 mg	100 ml	40 minuti

Si raccomanda di non somministrare più di 1200 mg in una singola infusione della

durata di un'ora.

Compatibilità

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. è fisicamente e chimicamente compatibile per almeno 24 ore, in soluzioni iniettabili di destrosio al 5% e cloruro di sodio 0,9% contenente i seguenti antibiotici nelle concentrazioni comunemente impiegate: amikacina, aztreonam, cefamandolo, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, gentamicina, netilmicina, piperacillina e tobramicina.

La compatibilità e la durata di stabilità delle miscele di farmaci variano in funzione della concentrazione e di altre condizioni.

È invece incompatibile con ampicillina, difenilidantoina, barbiturici, aminofillina, solfato di magnesio e gluconato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

Il farmaco è controindicato nei pazienti che alla anamnesi dovessero risultare ipersensibili alla clindamicina, alla lincomicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Per il suo contenuto in alcool benzilico, clindamicina fosfato soluzione iniettabile non deve essere somministrato ai nati prematuri, ai neonati, ai bambini al di sotto dei 2 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti sottoposti a terapia con clindamicina sono state riportate reazioni da ipersensibilità gravi, comprese reazioni cutanee gravi come reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Qualora si verifichi una reazione da ipersensibilità o una reazione cutanea grave, il trattamento con clindamicina deve essere interrotto e deve essere istituita una terapia adeguata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Questo medicinale contiene alcool benzilico (9,45 mg/ml) come conservante.

L'impiego dell'alcool benzilico è stato associato a reazioni avverse gravi, inclusa la "gasping sindrome" e il decesso in pazienti pediatriche, in particolare non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati.

Nonostante le normali dosi terapeutiche del prodotto trasportino in genere quantità di alcool benzilico sostanzialmente inferiori a quelle associate alla "gasping sindrome", non è nota la quantità di alcool benzilico alla quale si può manifestare la tossicità.

Il rischio di tossicità da alcool benzilico dipende dalla quantità somministrata e dalla capacità epatica di eliminare la sostanza. Nei neonati prematuri e sottopeso può esservi maggiore probabilità di sviluppare tossicità. L'alcool

benzilico può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

L'impiego della clindamicina deve essere riservato ai pazienti allergici alla penicillina o a pazienti per i quali, a giudizio del medico, la penicillina non sia indicata.

Per la possibilità di coliti, il medico prima di prescrivere la clindamicina, deve valutare la natura dell'infezione e la possibilità di impiego di farmaci meno tossici.

Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta ad una crescita eccessiva di *Clostridium difficile*. Ciò è stato riferito con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, compresa la clindamicina. Il *Clostridium difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) ed è una causa primaria di "colite da antibiotici".

È necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Nei pazienti che presentano diarrea dopo somministrazione di antibiotici è importante prendere in considerazione la diagnosi di CDAD. Essa può evolvere in colite, compresa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8), la cui gravità può variare da colite lieve a fatale. La colite è usualmente caratterizzata da grave e persistente diarrea con crampi addominali e può esservi presenza di sangue e muco nelle feci. La colite se non è diagnosticata e trattata tempestivamente può evolvere a peritonite, shock e megacolon tossico.

L'esame endoscopico può rivelare colite pseudomembranosa. Se esiste un sospetto di colite si raccomanda un esame rettosigmoidoscopico. La presenza di colite può essere ulteriormente confermata dall'esame colturale delle feci per il *Clostridium difficile* in un media selettivo e dal saggio per la tossina del *C. difficile*. Se si sospetta o viene confermata la presenza di diarrea da antibiotici o di colite da antibiotici, si deve interrompere il trattamento in corso con antibiotici, compresa la clindamicina, e si devono prendere immediatamente provvedimenti terapeutici adeguati. In questa situazione sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi.

Gli antiperistaltici, gli oppiacei e il difenossilato più atropina possono prolungare e/o peggiorare le condizioni.

La vancomicina è risultata efficace nel trattamento delle coliti pseudomembranose antibiotico-dipendenti prodotte dal *Clostridium difficile*. Il dosaggio per gli adulti è da 500 mg a 2 g/die di vancomicina per via orale suddivisa in tre-quattro somministrazioni per un periodo di 7-10 giorni.

La colestiramina si lega alla tossina *in vitro*: però questa resina si lega anche alla vancomicina. Pertanto nel caso di somministrazione contemporanea di colestiramina e vancomicina è consigliabile somministrare ciascun farmaco ad orari diversi.

Sono stati descritti alcuni rari casi di ricaduta dopo trattamento con vancomicina.

I dati finora disponibili mettono in luce che i pazienti anziani e/o gravemente ammalati tollerano meno bene la diarrea; qualora questi pazienti dovessero essere trattati con clindamicina occorre prestare particolare attenzione alle variazioni della frequenza dell'evacuazione.

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. deve essere prescritto con cautela ad individui con anamnesi positiva per malattie gastro-intestinali, particolarmente coliti ed agli individui atopici.

Talvolta l'uso di antibiotici può provocare lo sviluppo di germi resistenti, in particolare lieviti. Qualora dovesse manifestarsi una superinfezione intraprendere le misure terapeutiche adeguate.

Durante una terapia prolungata si devono effettuare esami periodici della funzionalità epatica e renale ed esami emocromocitometrici.

Compromissione della funzionalità epatica e renale

L'emivita del farmaco è risultata solo lievemente modificata negli epatonefro-pazienti.

Pertanto in caso di compromissione della funzionalità epatica e renale di lieve o media gravità non è necessaria di norma una riduzione della dose che può essere richiesta nei casi di grave deterioramento della funzione del fegato e del rene.

In caso di prolungamento della terapia devono essere eseguiti esami delle funzioni renale ed epatica.

Sono state riferite non frequentemente lesioni traumatiche renali acute, inclusa insufficienza renale acuta. Nei pazienti affetti da compromissione renale preesistente o che assumono in concomitanza farmaci nefrotossici deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafo 4.8).

Poiché la clindamicina non diffonde adeguatamente nel liquido cefalorachidiano, il farmaco non deve essere impiegato per il trattamento delle meningiti.

I dati sull'uso di Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. in donne in gravidanza sono limitati pertanto l'uso deve essere effettuato solo se strettamente necessario (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Alcol benzilico

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. contiene 9,45 mg di alcol benzilico per ml (vedere paragrafo 4.3 e 4.6).

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli.

~~Il medicinale non deve essere usato per più di una settimana nei bambini piccoli (fino a 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico.~~

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico).

Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Sodio

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. per uso intramuscolare contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. per uso endovenoso contiene 23,48 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per 8 ml. Questo equivale a 1,17% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Antagonisti della vitamina K

Test di coagulazione aumentati (PT/INR) e/o emorragie sono stati riportati in pazienti trattati con clindamicina in associazione con antagonisti della Vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo e fluindione). Pertanto, i test di coagulazione nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K devono essere frequentemente monitorati.

La clindamicina somministrata per via iniettabile si è dimostrata in grado di indurre un blocco neuromuscolare che potrebbe potenziare l'attività di altri farmaci bloccanti neuromuscolari (per esempio: etere, tubocurarina, pancuronio). Deve essere quindi utilizzata con cautela nei pazienti che assumono tali farmaci. È stata riportata un'azione sinergica con il metronidazolo nei confronti del *Bacteroides fragilis*.

L'associazione con gentamicina può determinare occasionalmente un sinergismo e mai un antagonismo.

È stata dimostrata una reattività crociata fra clindamicina e lincomicina.

La clindamicina viene metabolizzata principalmente da CYP3A4 e, in misura minore, da CYP3A5, nel metabolita maggiore clindamicina solfossido e nel metabolita minore N-desmetilclindamicina. Pertanto, gli inibitori di CYP3A4 e CYP3A5 possono ridurre la clearance della clindamicina e gli induttori di questi isoenzimi possono aumentarla. In presenza di forti induttori di CYP3A4 come la rifampicina, monitorare l'eventuale perdita di efficacia.

Studi in vitro indicano che la clindamicina non inibisce CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP2D6 e inibisce solo moderatamente CYP3A4. Pertanto,

sono improbabili interazioni clinicamente importanti tra clindamicina e farmaci co-somministrati metabolizzati da questi enzimi CYP.

La somministrazione di clindamicina e primachina in volontari HIV-positivi non ha influito significativamente sui parametri farmacocinetici della zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sulla tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli a seguito di somministrazione per via orale e sottocutanea non hanno mostrato segni di compromissione della fertilità o di danni causati al feto a causa di clindamicina, se non a dosi tali da indurre tossicità nella madre. Non sempre gli studi sulla riproduzione negli animali sono predittivi della risposta nella specie umana.

Nella specie umana la clindamicina attraversa la placenta. A seguito di dosi multiple, le concentrazioni nel liquido amniotico sono risultate approssimativamente pari al 30% rispetto alle concentrazioni presenti nel sangue materno.

Negli studi clinici su donne in gravidanza, la somministrazione sistemica di clindamicina durante il secondo ed il terzo trimestre non risultata associato ad un aumento della frequenza di anomalie congenite.

Non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne gravide durante il primo trimestre di gravidanza.

Clindamicina deve essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario (vedere paragrafo 4.4).

L'alcol benzilico può attraversare la placenta.

Allattamento

La clindamicina somministrata per via orale e parenterale è stata rinvenuta nel latte materno in concentrazioni comprese tra 0,7 a 3,8 mcg/ml. A causa delle possibili reazioni avverse serie nei bambini allattati al seno, le donne che allattano non devono assumere la clindamicina.

Fertilità

Studi di fertilità in ratti trattati oralmente con clindamicina non hanno rivelato effetti sulla fertilità o capacità riproduttiva.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Clindamicina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella presenta le reazioni avverse segnalate con Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. soluzione per infusione nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto,

classificate per frequenza e per classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$; Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune: $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$; Raro: $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$; Molto raro: $< 1/10000$; Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazioni e per Sistemi e Organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune Da $\geq 1/100$ A $< 1/10$	Non Comune Da $\geq 1/1.000$ A $< 1/100$	Raro Da $\geq 1/10.000$ A $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Colite Pseudomembranosa* (vedere paragrafo 4.4)				Colite da <i>Clostridium difficile</i> * Infezione della vagina*
Patologie del Sistema Emolinfopoietico						Agranulocitosi*, Netropenia*, Trombocitopenia*, Leucopenia*, Eosinofilia
Disturbi del Sistema immunitario						Shock anafilattico* Reazione anafilattoide* , Reazione anafilattica* Ipersensibilità*
Patologie del Sistema Nervoso			Disgeusia			
Disturbi Cardiaci			Arresto cardio-respiratorio §			
Patologie Vascolari		Tromboflebite	Ipotensione§			
Patologie Gastrointestinali			Diarrea, Nausea			Dolore addominale, Vomito

Patologie Epatobiliari						Ittero*
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo		Eruzione cutanea maculopapulare	Orticaria Eritema multiforme, Prurito,			Necrolisi epidermica tossica (TEN)*, Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)* Pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP)*, Angioedema* Dermatite esfoliativa*, Dermatite bollosa* Esantema morbilliforme*
Patologie renali e urinarie						Lesione traumatica renale acuta[#], Azotemia, Oliguria e/o proteinuria
Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione			Dolore, Ascesso in sede di iniezione			Irritazione nella sede di iniezione*
Esami		Parametri				

diagnostici		di funzionalità epatica anormali				
--------------------	--	----------------------------------	--	--	--	--

*Reazioni avverse individuate nell'esperienza post-immissione in commercio

§Rari casi sono stati segnalati dopo una somministrazione endovenosa troppo rapida (vedere paragrafo 4.2).

Vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non essendo gli effetti indesiderati dose-correlati, il sovradosaggio è un problema raro, soprattutto se il farmaco viene somministrato secondo quanto indicato.

Emodialisi e dialisi peritoneale non sono efficaci nel rimuovere clindamicina dal siero.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici generali per uso sistemico, lincosamidi.

Codice ATC: J01FF01.

Clindamicina fosfato Bioindustria L.I.M. è una soluzione sterile dell'estere idrosolubile della clindamicina e dell'acido fosforico. La clindamicina è un antibiotico semi-sintetico ottenuto mediante sostituzione con un atomo di cloro del gruppo 7-idrossilico nella molecola della lincomicina.

Meccanismo d'azione

La clindamicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi che inibisce la sintesi proteica batterica. Si lega alla subunità ribosomiale 50S e influenza sia l'assemblaggio dei ribosomi sia il processo di traduzione. Sebbene il fosfato di clindamicina fosfato sia inattivo *in vitro*, una rapida idrolisi *in vivo* converte questo composto nella clindamicina attiva dal punto di vista antibatterico. A dosi comuni, la clindamicina mostra un'attività batteriostatica in vitro.

Effetti farmacodinamici

L'efficacia è legata al periodo di tempo in cui il livello dell'agente è superiore alla concentrazione inibitoria minima (MIC) del patogeno (%T/MIC).

Resistenza

La resistenza alla clindamicina è spesso dovuta a mutazioni del sito di legame dell'antibiotico sull'rRNA o alla metilazione di nucleotidi specifici nell'RNA 23S della subunità ribosomiale 50S. Queste alterazioni possono determinare una resistenza crociata in vitro a macrolidi e streptogramine B (fenotipo MLSB). La resistenza è occasionalmente dovuta ad alterazioni delle proteine ribosomiali. La resistenza alla clindamicina può essere indotta dai macrolidi in isolati batterici resistenti ai macrolidi. La resistenza inducibile può essere dimostrata con un test del disco (D-zone test) o in brodo. I meccanismi di resistenza meno frequentemente incontrati comportano la modifica dell'antibiotico e dell'efflusso attivo. Vi è una resistenza crociata completa tra clindamicina e lincomicina. Come con molti antibiotici, l'incidenza della resistenza varia in base alle specie batteriche e all'area geografica. L'incidenza della resistenza alla clindamicina è maggiore tra gli isolati stafilococchi resistenti alla meticillina e gli isolati pneumococchi resistenti alla penicillina rispetto agli organismi sensibili a questi agenti.

Attività antimicrobica

La clindamicina ha dimostrato di avere un'attività in vitro contro la maggior parte dei ceppi isolati dei seguenti microrganismi:

Batteri aerobici

Batteri gram-positivi

- Staphylococcus aureus (isolati sensibili alla meticillina)
- Stafilococchi coagulasi-negativi (isolati sensibili alla meticillina)
- Streptococcus pneumoniae (isolati sensibili alla penicillina)
- Gruppi streptococchi beta-emolitici A, B, C e G
- Streptococchi del gruppo viridans
- Corynebacterium spp.

Batteri gram-negativi

- Chlamydia trachomatis

Batteri anaerobici

Batteri gram-positivi

- Actinomyces spp.
- Clostridium spp. (tranne Clostridium difficile)
- Eggerthella (Eubacterium) spp.
- Peptococcus spp.
- Peptostreptococcus spp. (Finegoldia magna, Micromonas micros)
- Propionibacterium acnes

Batteri gram-negativi

12

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

Funghi

- Pneumocystis jirovecii

Protozoi

- Toxoplasma gondii
- Plasmodium falciparum

Breakpoints

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare nei casi di infezioni gravi. Se necessario, è opportuno consultare un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni è discutibile. In particolare, ciò è raccomandato nelle infezioni gravi o nella diagnosi microbiologica del fallimento della terapia con verifica del patogeno e della sua sensibilità alla clindamicina.

La resistenza è di solito definita da criteri interpretativi di sensibilità (breakpoints) stabiliti dallo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per gli antibiotici somministrati sistemicamente.

Di seguito sono riportati i breakpoints dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Tabella 1. Criteri interpretativi della sensibilità EUCAST per la clindamicina

Organismo	Breakpoints MIC (mg/l)		Breakpoints diametro zona (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> Gruppi A, B, C e G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus</i>	0,5	0,5	19	19

<i>S. pneumoniae</i>				
Streptococchi del gruppo viridans	0,5	0,5	19	19
Anaerobi grampositivi	4	4	NA	NA
Anaerobi gramnegativi	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20
^a Contenuto del disco 2 µg di clindamicina NA = non applicabile; S = sensibile; R = resistente				

Nella tabella seguente sono riportati gli intervalli CQ per MIC e zona disco di EUCAST.

Tabella 2. Intervalli di controllo qualità (CQ) accettabili EUCAST per la clindamicina da utilizzare nella valutazione dei risultati dei test della sensibilità		
Ceppo CQ	Intervallo di concentrazione inibitoria minima (mcg/ml)	Intervallo di diffusione su disco (Diametri zona in mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06-0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03-0,125	22-28

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fosfato di clindamicina biologicamente inattivo viene rapidamente convertito in clindamicina attiva. Al termine di una somministrazione endovenosa si raggiungono le massime concentrazioni ematiche di clindamicina attiva. Infatti il fosfato di clindamicina viene rapidamente attivato; il tempo di emivita del fosfato è di 6 minuti, mentre il tempo di emivita della clindamicina attiva è di circa 3 ore negli adulti e di 2 ore e mezzo nei bambini. Dopo un'iniezione intramuscolare di clindamicina fosfato si raggiungono le massime concentrazioni ematiche di clindamicina attiva entro 3 ore negli adulti e 1 ora

nei bambini. Le concentrazioni ematiche della clindamicina possono essere mantenute al di sopra delle minime concentrazioni inibenti *in vitro* la maggior parte dei germi indicati, mediante somministrazione ogni 8-12 ore negli adulti e ogni 6-8 ore nei bambini, o mediante infusione endovenosa continua.

Studi *in vitro* sui microsomi di fegato e intestino umani hanno indicato che la clindamicina è prevalentemente ossidata da CYP3A4, con contributi minori da CYP3A5, per formare clindamicina solfossido e un metabolita minore, N-desmetilclindamicina.

Non si raggiungono livelli significativi di clindamicina nel liquido cefalorachidiano anche in presenza di meningi infiammate.

La somministrazione di clindamicina e primachina in volontari HIV-positivi non ha influito

significativamente sui parametri farmacocinetici delle zidovudina.

Nel latte materno la clindamicina è presente in quantità compresa tra 0.7 e 3.8 mcg/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità acuta relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

Specie animale	Somministrazione	DL₅₀ (mg/Kg)
Topo	e.v.	855
Topo	i.p.	1145
Ratto neonato	s.c.	179
Ratto adulto	s.c.	> di 2000
Ratto	p.o.	1832

La clindamicina fosfato, somministrata nel ratto alla dose di 120 mg/kg/die per 6 giorni o 30 mg/kg/die per 30 giorni è stata ben tollerata. Somministrata e.v. nel cane (fino a 120 mg/kg/die per un periodo di 6/27 giorni) non ha indotto modificazioni significative.

La somministrazione i.m. nel cane (fino a 90 mg/kg/die per 6-30 giorni) ha indotto dolore nel sito d'iniezione e un aumento delle transaminasi.

La tollerabilità locale e generale, valutata nel coniglio, è risultata buona.

Compromissione della fertilità

Gli studi sulla fertilità nei ratti trattati con clindamicina per via orale a dosi fino a 300 mg/kg/die non hanno mostrato effetti marcati sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva.

Gravidanza

In studi sullo sviluppo fetto-embrionale, a seguito di somministrazione del prodotto per via orale in ratti e per via sottocutanea in ratti e conigli, è stata osservata tossicità dello sviluppo alle dosi che causavano tossicità materna.

Nei ratti, si è osservato il decesso della madre a dosi pari a 250 mg/kg/die senza tossicità dello sviluppo. Nei conigli, la tossicità materna, compreso l'aborto, avveniva alla dose di 5 mg/kg/die.

È stata osservata tossicità fetto-embriionale, incluso perdite post-impianto e ridotta sopravvivenza, in conigli trattati a dosi pari a 10 mg/kg/die. La somministrazione di 100 e 180 mg/Kg di clindamicina fosfato a femmine di topo gravide non ha indotto variazioni dei parametri riproduttivi. Non sono stati rilevati effetti di tipo teratogeno in topi, maiali, ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico, bisodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili q.b.

6.2 Incompatibilità

I seguenti farmaci sono fisicamente incompatibili con la clindamicina fosfato: ampicillina, sodio difenilidantoina, barbiturici, aminofillina, magnesio solfato e gluconato di calcio (vedere paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura compresa tra 8° e 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro tipo I, ambrato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.
Via De Ambrosiis 2, 15067 Novi Ligure (AL) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 036441018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/07/2007

Data del rinnovo più recente: 01/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco