

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 3 0

EG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

| | |
|----------|--|
| KLIMICIN | 300 mg/2 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji |
| KLIMICIN | 600 mg/ 4 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji |

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji (1 ampulka) zawiera 300 mg klindamycyny (w postaci fosforanu klindamycyny).

4 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji (1 fiolka) zawiera 600 mg klindamycyny (w postaci fosforanu klindamycyny).

1 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 150 mg klindamycyny (w postaci fosforanu klindamycyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji (bezbardwy lub bladożółtawy przezroczysty roztwór, praktycznie bez widocznych cząsteczek osadu).

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klindamycyna do podawania parenteralnie stosowana jest w ciężkich zakażeniach wywołanych przez bakterie wrażliwe na klindamycynę, takich jak:

- zakażenia układu oddechowego wywołane przez bakterie beztlenowe, *Streptococcus pneumoniae* i inne paciorkowce oraz *Staphylococcus aureus*;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* i bakterie beztlenowe;
- zakażenia kości i stawów wywołane przez *Staphylococcus aureus*;
- posocznica wywołana przez *Staphylococcus aureus*;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez bakterie beztlenowe;
- zakażenia żeńskich narządów płciowych wywołane przez bakterie beztlenowe.

W przypadku ciężkiego przebiegu choroby wskazane jest zastosowanie produktu w postaci dożylniej. U chorych z posocznicą zaleca się rozpoczęcie leczenia od dożylnego podania klindamycyny.

Klindamycynę należy stosować wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych.

Planując zastosowanie klindamycyny lekarz powinien wziąć pod uwagę rodzaj zakażenia oraz rozważyć ryzyko biegunki. Notowano bowiem przypadki zapalenia okrężnicy, występującego nawet 2 lub 3 tygodnie po podaniu produktu (patrz punkt 4.4).

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dobową dawką w ciężkich zakażeniach wynosi od 600 mg do 1200 mg, w 2, 3 lub 4 dawkach podzielonych.

W bardzo ciężkich zakażeniach zalecana dawka dobową wynosi od 1200 mg do 2700 mg w 2, 3 lub 4 dawkach podzielonych. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową leku podawanego dożylnie można zwiększyć do 4800 mg.

Pojedyncza dawka domięśniowa nie powinna być większa niż 600 mg, pojedyncza dawka we wlewie dożylnym nie powinna być większa niż 1200 mg.

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 16 lat

Zalecana dawka dobową wynosi od 20 mg/kg do 40 mg/kg masy ciała w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc.

W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce β -hemolizujące, antybiotyk należy podawać co najmniej 10 dni, w celu zminimalizowania możliwości występowania późnych powikłań, np.: gorączki reumatycznej i zapalenia kłębuszków nerkowych.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, z wyjątkiem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których stosuje się połowę zwykle zalecanej dawki. U pacjentów, u których wykonywana jest hemodializa, dializa otrzewnowa lub hemofiltracja, modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt. 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dawkę leku należy dostosować na podstawie pomiarów stężeń leku w surowicy (patrz punkt. 5.2.)

Sposób podawania

Lek należy podawać domięśniowo lub w powolnym wlewie dożylnym. Przed podaniem dożylnym w celu przygotowania roztworu klindamycynę należy rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku, a wlew powinien trwać co najmniej od 10 minut do 60 minut (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na klindamycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na linkomycynę (ze względu na możliwość alergicznej reakcji krzyżowej).

Roztworu do wstrzykiwań i infuzji preparatu Klimicin nie należy podawać :

- wcześniakom,
- noworodkom urodzonym o czasie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Klindamycynę stosuje się ostrożnie u osób z alergią (atopią) w wywiadzie.
- W przypadku długotrwałego leczenia należy wykonywać okresowe badania krwi oraz kontrolować czynność wątroby i nerek.
- Długotrwałe lub powtarzane stosowanie klindamycyny może prowadzić do nadkażeń lub do nadmiernego rozwoju opornych na produkt bakterii lub drożdżaków.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania klindamycyny u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (takimi jak celiakia, uchyłkowatość jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna), zwłaszcza u pacjentów z chorobami żołądka i jelit w wywiadzie (np. przebyte zapalenie jelita grubego), ze względu na możliwość zwiększonego wchłaniania klindamycyny. Podobnie jak inne antybiotyki o szerokim spektrum działania, klindamycyna może powodować rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, które w ciężkich postaciach może prowadzić do zgonu. Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy w ciężkiej postaci może rozwijać się zwłaszcza

u pacjentów w podeszłym wieku oraz w ciężkim stanie ogólnym. Dlatego w przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia klindamycyną lub w ciągu kilku tygodni po zakończeniu terapii, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. W przypadku potwierdzenia rozpoznania rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy klindamycynę należy odstawić. Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy w łagodnej postaci może ustąpić samoistnie, ale w większości przypadków wymaga ono podawania metronidazolu lub wankomycyny. W celu związania toksyn wytwarzanych przez *Clostridium difficile* można stosować cholestyraminę lub kolestypol, przy czym nie należy ich podawać jednocześnie z wankomycyną. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit. Pacjentów leczonych klindamycyną należy obserwować przez dłuższy czas, gdyż rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy może wystąpić nawet po kilku tygodniach od zakończenia leczenia.

- Klindamycyny nie stosuje się w zapaleniu opon mózgowych, gdyż w słabym stopniu przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.
- Klindamycyny nie należy stosować w leczeniu wirusowych zakażeń dróg oddechowych.
- Klindamycynę można na ogół stosować u pacjentów z nadwrażliwością na penicylinę, gdyż ze względu na różnice w budowie cząsteczkowej obydwu leków wystąpienie reakcji alergicznej na klindamycynę jest u tych pacjentów mało prawdopodobne. Istnieją jednak pojedyncze doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu klindamycyny u osób ze stwierdzoną nadwrażliwością na penicylinę. Zaleca się więc zachowanie ostrożności podczas podawania klindamycyny pacjentom uczulonym na penicylinę.
- Zmniejszenie dawki leku konieczne jest wyłącznie u pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek.
- U pacjentów z chorobami wątroby leczonych klindamycyną zaleca się okresowe kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.
- Klindamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (miastenia, choroba Parkinsona).
- Nie należy podawać klindamycyny nierozcieńczonej, w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Zbyt szybkie dożylnie podanie klindamycyny może powodować komorowe zaburzenie rytmu serca i zatrzymanie krążenia.
- Lek zawiera alkohol benzylowy który u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat może powodować reakcje alergiczne i toksyczne (w tym również reakcje rzekomoanafilaktyczne).

Ważna informacja dotycząca niektórych składników leku

Klindamycyna do podawania pozajelitowego zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy, którego nie wolno podawać wcześniakom lub noworodkom. Alkohol benzylowy może powodować reakcje toksyczne i rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

Każda ampułka produktu Klimicin 300mg/2 ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji zawiera 18,0 mg alkoholu benzylowego w ampułce. Jeżeli produkt stosowany jest zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, w maksymalnej dawce dobowej (2700 mg) znajduje się do 162 mg alkoholu benzylowego u dorosłych i 2,4 mg/kg mc u dzieci.

Każda fiolka produktu Klimicin 600 mg/4 ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji zawiera 36 mg alkoholu benzylowego w fiołce.

Jeżeli produkt stosowany jest zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, w maksymalnej dawce dobowej (2700 mg) znajduje się do 162 mg alkoholu benzylowego u dorosłych i 2,4 mg/kg mc u dzieci.

Klindamycyna do podawania pozajelitowego zawiera sodu wodorotlenek (dla ustalenia pH).

Każda ampułka produktu Klimicin 300mg/2 ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji zawiera 15,1 mg sodu w ampułce. Jeżeli produkt jest stosowany zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, w maksymalnej dawce dobowej znajduje się do 136 mg sodu u dorosłych i 2 mg/kg mc u dzieci.

Każda fiolka produktu Klimicin 600 mg/4 ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji zawiera 29 mg sodu w fiołce. Jeżeli produkt jest stosowany zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, w maksymalnej dawce dobowej znajduje się do 131 mg sodu u dorosłych i 2 mg/kg mc u dzieci. Należy o tym pamiętać u pacjentów z dietą niskosodową.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Klindamycyna bezpośrednio wpływa na kurczliwość mięśni i przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w związku z czym może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie, które blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. eteru, tubokuraryny, halogenków pankuronium). Może to prowadzić do nieoczekiwanych, zagrażających życiu powikłań śródoperacyjnych. W przypadku jednoczesnego stosowania leków zwiotczających mięśnie blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe koniecznym być może zmniejszenie dawki tych leków.

Jednoczesne stosowanie klindamycyny i makrolidów (np. erytromycyny) lub chloramfenikolu nie jest zalecane, ponieważ leki te mają identyczny mechanizm działania- posiadają to samo miejsce wiązania na rybosomie, dlatego *in vitro* działają antagonistycznie.

Jednoczesne stosowanie preparatów hamujących perystaltykę zwiększa ryzyko rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, ponieważ może nasilać wchłanianie toksyn uwalnianych przez *Clostridium difficile*.

Klindamycyna i gentamycyna działają synergistycznie w stosunku do wielu szczepów *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Klindamycyna wykazuje również synergistyczne działanie z prymachiną w stosunku do *Pneumocystis (jiroveci)* (wcześniej *carinii*). Stwierdzono synergiczne działanie trowafloksacyny i klindamycyny oraz lewofloksacyny i klindamycyny w stosunku do bakterii beztlenowych.

Drobnoustroje odporne na linkomycynę wykazują również oporność na klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Kwestionowano skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych jednocześnie z klindamycyną. Dlatego w trakcie przyjmowania tego leku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Klindamycyna przenika przez łożysko i do płodu. Po podaniu wielokrotnych dawek stężenie antybiotyku w płynie owodniowym wynosiło ok. 30% stężenia w krwi matki. Dlatego klindamycyna może być stosowana u kobiet w ciąży tylko w razie zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Klindamycyna przenika do mleka matki. U niemowlęcia karmionego piersią nie można wykluczyć wystąpienia uczuleń, biegunki i nadkażenia błon śluzowych drożdżakami. Dlatego podczas leczenia klindamycyną nie należy karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu klindamycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych po podaniu klindamycyny należą reakcje nadwrażliwości oraz reakcje ze strony przewodu pokarmowego. Leczenie klindamycyną należy natychmiast przerwać, jeżeli wystąpią objawy reakcji nadwrażliwości, wstrząsu anafilaktycznego lub zespołu Stevensa-Johnsona.

Działania niepożądane ze strony poszczególnych układów i narządów

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko (<0,01%) może wystąpić wstrząs anafilaktyczny, ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, zapalenie wielostawowe. Reakcje te mogą czasem wystąpić już po pierwszym użyciu leku. Obserwowano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ($\geq 1\%$ -<10%) do bardzo często: ($\geq 10\%$)

luźne stolce oraz biegunka, czasami z jednocześnie występującymi nudnościami, wymiotami lub bólem brzucha. Objawy te są najczęściej umiarkowane i często ustępują w trakcie leczenia, w innym przypadku po przerwaniu podawania leku. Wymienione działania niepożądane zależą od sposobu podawania i dawki. Możliwe są również: zapalenie przełyku i błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko (<0,01%)

Podczas leczenia klindamycyną może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ -<1%) może pojawić się przemijająca trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, neutropenia i granulocytopenia lub agranulocytoza. Mogą one występować w wyniku działania toksycznego lub reakcji alergicznej. Niedokrwistość występuje przede wszystkim u pacjentów, u których rozwija się rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ -<1%) do często ($\geq 1\%$ -<10%) opisywano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych. *Bardzo rzadko (<0,01%)* może wystąpić przemijające zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ -<1%) może występować wysypka (pokrzywka, wysypka plamkowo-grudkowa i wysypka odropodobna).

Rzadko ($\geq 0,01\%$ -<0,1%) może wystąpić obrzęk (obrzęk Quinckego, obrzęki stawów), gorączka polekowa, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy lub złuszczone zapalenie skóry.

Rzadko ($\geq 0,01\%$ -<0,1%) mogą wystąpić: świąd, zapalenie pochwy oraz złuszczone, pęcherzowe zapalenie skóry.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Długotrwałe leczenie może prowadzić do nadkażeń wywołanych przez odporne drobnoustroje, najczęściej grzyby.

Zaburzenia układu nerwowego

Ze względu na bezpośrednie oddziaływanie na kurczliwość mięśni i przewodnictwo nerwowo-mięśniowe klindamycyna może powodować porażenie mięśni.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko (<0,01%) może rozwinąć się zapalenie wielostawowe.

Zaburzenia serca

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ -<1%) zbyt szybkie podanie dożylnie może spowodować ciężkie działania niepożądane ze strony układu naczyniowo-sercowego, takie jak gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego, a w wyjątkowych przypadkach również zaburzenia rytmu serca zatrzymanie krążenia oraz akcji oddechowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podanie dożylnie.

Często ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) występuje ból i zapalenie żył.

Podanie domięśniowe

Często ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) po podaniu domięśniowym w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: ból, stwardnienie, obrzęk lub ropień, W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych reakcji lek podczas wstrzyknięć domięśniowych należy podawać głęboko w mięsień, należy unikać długotrwałego stosowania dożylniej kaniuli oraz zmieniać miejsce podawania leku.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania klindamycyny u ludzi.

U myszy obserwowano drgawki oraz zejście śmiertelne.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

Klindamycyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy i dializy otrzewnowej, zabiegi te nie mają wpływu na zmniejszenie okresu półtrwania.

Bardzo rzadko obserwowane są ciężkie reakcje alergiczne (odczyny surowicze, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne aż do wstrząsu anafilaktycznego).

W razie wystąpienia tego typu powikłań należy przerwać podawanie preparatu Klomicin i zastosować środki stosowane na ogół w takich przypadkach (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatomimetycznych lub zastosowanie wspomaganego oddychania).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy

Kod ATC: J 01 FF01

Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną linkomycyny. Należy do linkozamidów. Ma przede wszystkim właściwości bakteriostatyczne, a także zależnie od stężenia antybiotyku w miejscu zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów, bakteriobójcze.

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego klindamycyny jest wynikiem hamowania syntezy białek bakteryjnych. Klindamycyna łączy się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego i hamuje tworzenie łańcucha peptydowego poprzez blokowanie transpeptydacji.

Mechanizm jej działania jest taki sam jak mechanizm działania antybiotyków makrolidowych (erytromycyny) i chloramfenikolu. Z powodu konkurencyjnego hamowania tego samego miejsca wiązania, w warunkach *in vitro* działają one antagonistycznie. Dlatego też nie należy stosować klindamycyny jednocześnie z antybiotykami makrolidowymi i chloramfenikolem.

Wynikiem zahamowania syntezy białek jest zmiana składu ściany komórki bakteryjnej, zmniejszenie zdolności wiązania z komórkami gospodarza, jak również zmniejszenie uwalniania toksyn paciorkowcowych i β -laktamaz.

Klindamycyna oprócz hamowania syntezy białek bakteryjnych, indukuje opsonizację, wiązanie dopełniacza, fagocytozę i wewnątrzkomórkowe niszczenie bakterii.

W związku z długotrwałym łąčeniem się z rybosomami, klindamycyna charakteryzuje się wydłużonym działaniem na drobnoustroje chorobotwórcze (wydłużone działanie poantybiotykowe).

Do mechanizmów lekooporności należą: metylacja rybosomalnego miejsca wiązania, mutacja chromosomalna białka rybosomalnego, i w przypadku niektórych szczepów gronkowców enzymatyczna inaktywacja wywołana adenylotransferazą plazmidów. Metylacja rybosomalnego miejsca wiązania prowadzi do krzyżowej oporności między linkozamidami, antybiotykami makrolidowymi i sterptograminami. (fenotyp B MLS); Ten typ oporności jest związany z plazmidami i indukcyjny, występuje w niektórych szczepach *S. aureus* i *B. fragilis*. Adenylacja klindamycyny związana jest ze zmniejszoną aktywnością bakteriobójczą i zmniejszoną aktywnością przy wysokim poziomie inokulum. Określono sekwencję nukleotydów w genach plazmidów która koduje inaktywację enzymów. Istnieje całkowita krzyżowa oporność pomiędzy klindamycyna i linkomycyna.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 18

Klindamycyna jest skutecznym antybiotykiem w leczeniu wielu zakażeń spowodowanych przez tlenowe i beztlenowe bakterie Gram-dodatnie. Wykazuje także działanie na Gram-ujemne bakterie beztlenowe. Należy do najskuteczniejszych antybiotyków w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Bacteroides fragilis*, aczkolwiek w ostatnich latach stwierdzono wzrastającą oporność szczepów *Bacteroides sp.* na wiele antybiotyków, w tym również na klindamycynę. Klindamycyna nie jest skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram ujemne. Występowanie oporności poszczególnych szczepów bakterii może się różnić w zależności od położenia geograficznego oraz czasu. Podczas leczenia zakażeń, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne (np. krajowe zalecenia) dotyczące występowania lekooporności.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących oporności poszczególnych bakterii wywołujących co najmniej niektóre zakażenia, należy, o ile to konieczne, zasięgnąć opinii eksperta.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na działanie klindamycyny *in vitro*:

Ziarenkowce tlenowe Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Staphylococcus epidermidis* (szczepy wytwarzające penicylinazę i szczepy niewytwarzające penicylinazy). W warunkach badania *in vitro* niektóre szczepy pierwotnie odporne na erytromycynę szybko nabywają oporność na klindamycynę,
- *Streptococcus spp.* (zwłaszcza *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* grupa A),

Pałeczki beztlenowe Gram-ujemne:

- *Bacteroides spp.*, w tym *Bacteroides melaninogenicus* oraz *Bacteroides fragilis*,
- *Fusobacterium spp.*

Ziarenkowce beztlenowe i mikroaerofilne Gram-dodatnie:

- *Peptococcus spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*

Następujące drobnoustroje są zwykle odporne na klindamycynę:

- *Enterococcus spp.*
- pałeczki tlenowe Gram-ujemne,

Bakterie, które mogą być wrażliwe lub odporne na klindamycynę:

Clostridium difficile, *Bacteroides gracilis*, *Flavobacterium spp.*

Klindamycyna działa również na drobnoustroje *protozoa*, takie jak *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, i *Babesia spp.* oraz na nietypowy grzyb *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *carinii*) w połączeniu z prymachiną.

Kliniczne wartości stężeń granicznych MIC 2008-06-19 (v 1.2) wg EUCAST

| Drobnoustrój | wrażliwy ≤ µg/ml | oporny > µg/ml |
|---|---------------------|-------------------|
| <i>Staphylococcus</i> | 0.25 | 0.5 ^A |
| <i>Streptococcus</i> ABCG | 0.5 | 0.5 |
| <i>S.pneumoniae</i> | 0.5 | 0.5 |
| Inne paciorkowce | W trakcie oceny | W trakcie oceny |
| Gram-ujemne bakterie beztlenowe | 4 | 4 |
| Gram-dodatnie bakterie beztlenowe | 4 | 4 |
| Bez określonej przynależności szczepu do określonej grupy | IE ^B | IE ^B |

^A Indukcyjna oporność na klindamycynę może być tylko oceniona w obecności antybiotyku makrolidowego.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

^B Farmakodynamiczne dane oceniające stężenia graniczne makrolidów, linkozamidów i streptogramin w stosunku do bakterii bez określonej przynależności szczepu do określonej grupy są niewystarczające, stąd IE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Fosforan klindamycyny biologicznie jest substancją nieczynną. *In vivo*, jest gwałtownie hydrolizowany do czynnej biologicznie klindamycyny.

Biodostępność klindamycyny uzyskanej z fosforanu klindamycyny jest większa niż 75 %.

Po podaniu domięśniowym najwyższe stężenie w surowicy u dorosłych osiągane jest w ciągu 2,5 do 3 godzin, u dzieci po 1 godzinie.

Po domięśniowym podaniu 300 mg klindamycyny, stężenie w surowicy po 2,5 godzinach wynosi 4,9 mg/l, po 8 godzinach 2,8 mg/l. Po podaniu 600 mg klindamycyny w ciągu 12 godzin najwyższe stężenie w surowicy wynosi 9,0 mg/l.

U dzieci, podanie pojedynczej dawki od 3 mg/kg do 5 mg/kg powoduje najwyższe stężenie w surowicy o wartości 4 mg/l.

Po podaniu dożylnym klindamycyny najwyższe mierzone stężenie leku w surowicy bardzo się różni.

Po podaniu 600 mg lub 300 mg, stężenie leku wynosi od 6 mg/l do 29 mg/l lub od 2,6 mg/l do 26 mg/l. U noworodków po podaniu klindamycyny w dawce 5 mg/kg mc od 3 do 4 razy na dobę w postaci 30 minutowych wlewów dożylnych, najwyższe stężenie w surowicy wynosiło odpowiednio 10,92 mg/l i 10,45 mg/l. U niemowląt maksymalne stężenie w surowicy po podaniu maksymalnej dawki wynosi 12,69 mg/l.

U zdrowych ochotników stężenia leku uzyskane po podaniu dawek 600 mg/6 h, 600 mg/8 h i 900 mg/8 h wynosiło odpowiednio 10,9 mg/ml, 10,8 mg/ml oraz 14,1 mg klindamycyny/ml.

Po dożylnym podaniu klindamycyny dzieciom dawek od 5 mg/kg do 7 mg/kg uzyskiwano stężenie leku w surowicy o wartości 10 mg/l.

U dorosłych uzyskuje się stężenie terapeutyczne, jeżeli klindamycyna podawana jest co 8 - 12 godzin, natomiast u dzieci, jeżeli lek podawany jest co 6-8 godzin. Ciągłe stężenie terapeutyczne uzyskuje się również wtedy, kiedy klindamycyna podawana jest w ciągłym wlewie dożylnym.

Po dootrzewnowym podaniu 2 litrów płynu o stężeniu klindamycyny 300 mg/l, przeciętne stężenie klindamycyny po 5-krotnej wymianie płynu dializacyjnego wynosi 5,8 mg/l.

Po jednorazowym podaniu płynu dializacyjnego w ilości 2 litrów płynu o stężeniu klindamycyny 300 mg/l a następnie po 4-krotnej wymianie płynu dializacyjnego z użyciem 2 litrów płynu o stężeniu klindamycyny 530 mg/l, przeciętne stężenie klindamycyny w surowicy wynosi 1,6 mg/l.

Dystrybucja

Około 60 do 95% klindamycyny jest związane z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi od 43 do 74 l (0,6 do 1,2 l/kg).

Klindamycyna przenika do wielu tkanek i płynów ustrojowych, gdzie osiąga stężenie terapeutyczne, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego, nawet w przypadku stanu zapalnego opon mózgowych lub uszkodzenia bariery krew-mózg.

Stężenie klindamycyny w ślinie i tkance dziąseł jest zbliżone do stężenia w surowicy. Stężenie w wydzielinie z oskrzeli jest również stężeniem terapeutycznym. Stężenie klindamycyny w żółci jest 2-3 razy wyższe niż w surowicy. W przypadku niedrożności przewodów żółciowych antybiotyki nie przenika do żółci, a w ścianie pęcherzyka żółciowego osiąga minimalne stężenie. Klindamycyna przenika do płynu puchlinowego w przypadku zapalenia otrzewnej, a także do tkanek otaczających odleżyny. Klindamycyna dobrze przenika do błony śluzowej żołądka i do soku żołądkowego, gdzie osiąga stężenie dwa razy wyższe niż w surowicy, oraz do kości. Przenika także przez barierę łożyskową oraz do mleka matki. Stężenie klindamycyny w neutrofilach i makrofagach jest 50 razy wyższe niż w płynie pozakomórkowym. Jest to wynikiem aktywnego transportu klindamycyny do komórek.

Długotrwała obecność klindamycyny w kale (do 2 tygodni) jest prawdopodobnie wynikiem krążenia wewnątrzwątrobowego.

Metabolizm

Klindamycyna jest metabolizowana w wątrobie do dwóch aktywnych metabolitów

(sulfotlenek klindamycyny i N-dimetyloklindamycyna) oraz kilku nieaktywnych metabolitów.

Wydalenie

Metabolity są wydalane głównie z żółcią i częściowo z moczem. Około 13% dawki doustnej jest wydalane z moczem w postaci aktywnej –częściowo jako klindamycyna i częściowo jako jej aktywne metabolity. Tylko 5% aktywnej postaci jest wydalane z kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 2 do 4 godzin, a klirens w surowicy 2,65 ml/s.

Wpływ wieku

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat wchłanianie klindamycyny podawanej doustnie jest nieco wolniejsze i nieznacznie przedłużony jest okres półtrwania w fazie eliminacji (4,71 godziny), ale fakt ten nie wymusza konieczności zmiany dawki.

U wcześniaków okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy (8,68 godziny) niż u noworodków urodzonych w terminie (3,6 godziny). Klirens leku w surowicy u noworodków urodzonych w terminie niezależnie od wieku ciążowego jest niższy niż u niemowląt.

Wpływ zaburzenia czynności nerek

Okres półtrwania w fazie eliminacji klindamycyny jest nieznacznie przedłużony. Ponieważ klindamycyna jest wydalana głównie w postaci metabolitów przez wątrobę, nie jest konieczna zmiana dawki, z wyjątkiem pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek. Lek nie jest skutecznie usuwany z organizmu za pomocą dializy.

Wpływ zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm i wydalanie klindamycyny z żółcią są zmniejszone, a tym samym okres półtrwania w fazie eliminacji jest przedłużony o 39 do 500%. Niezależnie od kompensacyjnego wzrostu wydalania klindamycyny przez nerki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dawkę należy zmniejszyć.

Wpływ innych chorób

U pacjentów z celiakią, uchyłkowatością jelita, lub chorobą Crohna wchłanianie klindamycyny jest zwiększone. U pacjentów chorych na AIDS biodostępność klindamycyny jest 1,5 razy większa niż u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Na podstawie badań dotyczących toksyczności ostrej po podaniu doustnym można wywnioskować, że klindamycyna jest mało toksyczną substancją. Po dootrzewnowym podaniu, toksyczność ostra jest nieznacznie większa. LD₅₀ dla szczurów wynosi

745 mg/kg i 997 mg/kg u myszy.

Toksyczność po wielokrotnym podaniu

Szczurom i psom podawano klindamycynę przez 1 rok w dawce do 300 mg/kg /dobę, to znaczy od 1,6 do 5,4 razy większej od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi. Nie obserwowano działań niepożądanych. Działań niepożądanych nie obserwowano również u szczurów, które w ciągu 6 miesięcy otrzymywały dawkę 600 mg/ kg mc./dobę (3,2 krotnie większą dawkę od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi).

U psów, które otrzymywały taką samą dawkę w ciągu 6 miesięcy (10.8 - krotnie większą od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) obserwowano wymioty, utratę apetytu i masy ciała.

Wpływ na płodność i możliwe działanie teratogenne

Nie stwierdzono wpływu na płodność i zachowania populacyjne, jak również działania teratogenne podczas leczenia klindamycyną.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Badania *in vitro* i *in vivo* nad mutagennością klindamycyny nie wskazywały na to, aby lek ten wykazywał potencjał mutageny. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących kancerogenności oddziaływania preparatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy, sodu wodorotlenek (dla ustalenia pH), woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozwór soli klindamycyny ma niskie pH, w związku z czym można spodziewać się niezgodności farmaceutycznych z preparatami o zasadowym odczynie lub z lekami charakteryzującymi się małą stabilnością w niskim pH. Obserwowano niezgodności farmaceutyczne z następującymi lekami: ampicylina, sól sodowa fenytoiny, difenylhydantoina, barbiturany, aminofylina, wapnia glukonian, magnezu siarczan, sól sodowa ceftriaksonu, chlorowodorek ranitydyny.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności.

Roztwór preparatu Klimicin 300 mg/2ml uzyskany poprzez rozpuszczenie w poniżej wymienionych roztworach, do uzyskania stężenia 0,6 mg klindamycyny/ml, przechowywany w torbach infuzyjnych, jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

KLIMICIN 300 mg/2 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Ampułki z bezbarwnego szkła zawierające 2 ml roztworu klindamycyny, pakowane po 5 lub po 10 w kartonik.

KLIMICIN 600 mg/ 4 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Fiolki zawierające 4 ml roztworu klindamycyny, pakowane po 5 lub 10 w kartonik

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Klimicin jest podawany domięśniowo lub w powolnym wlewie dożylnym. Przed podaniem dożylnym, roztwór leku należy rozpuścić.

Stężenie klindamycyny w roztworze do podawania dożylnego nie powinno być wyższe niż 18 mg/ml, a szybkość podawania roztworu nie powinna być większa niż 30 mg/min.

Roztwór należy przygotować w następujący sposób:

| Dawka | Rozpuszczalnik | Czas trwania infuzji |
|---------|----------------|----------------------|
| 300 mg | 50 ml | 10 min. |
| 600 mg | 50 ml | 20 min. |
| 900 mg | 50 do 100 ml | 30 min |
| 1200 mg | 100 ml | 40 do 60 minut |

Wymienione roztwory są skuteczne w temperaturze pokojowej przez 24 godziny po przygotowaniu roztworu.

Rozpuszczalniki stosowane do uzyskania roztworu klindamycyny:

0,9% roztwór NaCl

5,0% roztwór glukozy

5,0% roztwór glukozy w 0,9% roztworze NaCl

5,0% roztwór glukozy w roztworze Ringera

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

5,0% roztwór glukozy w 0,35% roztworze NaCl plus 40 mEq KCl
2,5% roztwór glukozy w roztworze mleczanu Ringera

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KLIMICIN 300 mg/2 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji
R/0675, RR/ 1012 / 0675 / 04, 958 / 0675 /04.

KLIMICIN 600 mg/ 4 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji
Nr: 4058, RR/974 / 4058 / 04, RR / 1013 / 4058 / 04.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

KLIMICIN 300 mg/2 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji
29.03.1999, 30.05.2004, 29.04.2005.

KLIMICIN 600 mg/ 4 ml (150 mg/ ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji
10.03.1999, 30.04.2004, 04.05.2005, 23.09.2008.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 03

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15