

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KLIMICIN 300 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 300 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci chlorowodoru klindamycyny.

Produkt zawiera laktozę jednowodną - 130 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.
Kapsułki z białym wieczkiem i białym trzonem zawierają krystaliczny proszek w kolorze złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie wrażliwe na klindamycynę, takie 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 dawkę w umiarkowanych zakażeniach wynosi 150 mg co 6 godzin. W ciężkich zakażeniach zalecana dawka dobową wynosi od 300 mg do 450 mg co 6 godzin.

Produkt Klimicin dostępny jest też w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych i infuzji 150 mg/ml i 600 mg/4 ml.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci o masie ciała powyżej 10 kg

Zalecana dawka dobową klindamycyny wynosi od 8 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc. (zależnie od ciężkości zakażenia) w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U osób ze znaczną niewydolnością nerek wydłuża się w niewielkim stopniu okres półtrwania klindamycyny, nie powodując konieczności zmniejszenia dawki. U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki, gdy produkt Klimicin podaje się co 8 godzin (patrz. punkt 5.2). Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub bezmoczem należy kontrolować stężenie leku w surowicy. Zależnie od jego wartości może być konieczne zmniejszenie dawek lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami do 8 lub nawet 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie

Klindamycyna nie jest usuwana z organizmu podczas hemodializy, dlatego u pacjentów dializowanych nie jest wymagana dodatkowa dawka leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania klindamycyny wydłuża się. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne, gdy produkt Klimicin podaje się co 8 godzin. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy kontrolować stężenie leku w surowicy. Zależnie od jego wartości może być konieczne zmniejszenie dawek leku lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami.

Sposób podawania

Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki należy połykać, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

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

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).
- Produkt Klimicin zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Każda kapsułka preparatu Klimicin 300 mg zawiera 0,13 g laktozy. O ile lek stosowany jest zgodnie z dawkowaniem zalecanym w instrukcji dla pacjenta, maksymalna dawka dobową laktozy może wynosić do 1,2 g. Zawartość laktozy w preparacie podawanym w maksymalnej dawce dobowej nie przekracza 5 g.

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.

Interakcja z pokarmem

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie klindamycyny, aczkolwiek może je opóźnić.

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 rzekomooanafilaktycznych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często (≥1%-<10%) do bardzo często: (≥ 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 rzekomoblóniaste 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.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania klindamycyny u ludzi.

U myszy obserwowano drgawki oraz zejście śmiertelne.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

Jeżeli od momentu przyjęcia leku nie upłynął zbyt długi okres czasu, należy wykonać płukanie żołądka. Pacjent powinien wypić duże ilości płynu. 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 Klimicin 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 łączeniem 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 streptograminami. (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 linkomycyną.

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.

^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:

Po podaniu doustnym klindamycyna jest wchłaniana szybko i prawie całkowicie. Biodostępność klindamycyny wynosi 90%, a najwyższe stężenie w surowicy osiągane jest w ciągu 1 – 2 godzin. Po podaniu doustnym 150 mg klindamycyny, najwyższe stężenie w surowicy wynosi od 2,5 mg/l do 3mg/l, po podaniu doustnym 300 mg klindamycyny najwyższe stężenie w surowicy wynosi 4 mg/ml, a po podaniu doustnym 600 mg wynosi 8 mg/ml.

Po 6 godzinach od podania leku w zwykle zalecanej dawce, stężenia klindamycyny w surowicy utrzymują się w zakresie stężeń terapeutycznych dla większości wrażliwych bakterii. Pokarm nie wpływa na stopień wchłaniania klindamycyny, wpływa jedynie na szybkość jej wchłaniania.

Dystrybucja

Okolo 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 antybiotyków 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 odległy. 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.

Wydalanie

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 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

Ostra toksyczność

Na podstawie badań dotyczących ostrej toksyczności można wywnioskować, że klindamycyna jest mało toksyczną substancją. Po doustnym podaniu, LD₅₀ dla szczurów wynosi 2888 mg/kg i 2633mg/kg lub 2599mg/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 kopulacyjne, 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 mutagenny. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących kancerogennego oddziaływania preparatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

KLIMICIN 300 mg kapsułki twarde:

krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, talk, skrobia żelowana.

Skład otoczki: żelatyna, dwutlenek tytanu (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku zawierająca 16 i 100 kapsulek

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

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

7458

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

15.12.1997 / 30.04.2003 / 27.04.2004 / 27.09.2004 / 27.12.2007 / 11.12.2008

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

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

2009 -03- 1 0