

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda ampułka zawiera 18 mg alkoholu benzyłowego i 15,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Bezbarwny lub bladożółtawy przezroczysty roztwór bez widocznych cząsteczek osadu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klindamycyna do podawania pozajelitowego jest wskazana w leczeniu ciężkich zakażeń 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.

Zastosowanie klindamycyny w postaci dożylniej jest wskazane w przypadku ciężkiego przebiegu choroby. 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 leczniczego (patrz punkt 4.4).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego 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 klindamycyny podawanej dożylnie można zwiększyć do 4800 mg.

Nie należy podawać w pojedynczej dawce więcej niż 600 mg domięśniowo i 1200 mg dożylnie (w infuzji).

U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 16 lat)

Zalecana dawka dobową wynosi od 20 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 beta-hemolizujące antybiotyk należy podawać przez co najmniej 10 dni w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia późnych powikłań, np. gorączki reumatycznej i zapalenia kłębuszków nerkowych.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, z wyjątkiem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których stosuje się połowę zwykle zalecanej dawki.

U pacjentów poddawanych hemodializie, dializie otrzewnowej lub hemofiltracji modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt. 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dawkę należy dostosować do stężenia klindamycyny w surowicy (patrz punkt. 5.2.)

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać domięśniowo lub w powolnej infuzji dożylniej. Roztwór klindamycyny do podania dożylnego należy rozcieńczyć odpowiednim rozcieńczalnikiem i podawać w infuzji trwającej co najmniej od 10 do 60 minut (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną klindamycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na linkomycynę (ze względu na możliwość alergicznej reakcji krzyżowej).
- Stosowanie u noworodków, zwłaszcza wcześniaków (ze względu na zawartość alkoholu benzyloвого), patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- U pacjentów otrzymujących klindamycynę zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje skórne, takie jak polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] i ostra uogólniona osutka krostkowa. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub ciężkiej reakcji skórnej podawanie klindamycyny należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.8).
- Ostre uszkodzenie nerek: Niezbyt często notowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. W związku z tym u leczonych przez dłuższy czas pacjentów z występującą już niewydolnością nerek lub jednocześnie przyjmujących leki nefrotoksyczne zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.8).
- Podczas 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 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 (tj. przebyte zapalenie jelita grubego), ze względu na możliwość zwiększonego wchłaniania klindamycyny.
 - Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *Clostridium difficile*. Dotyczy to prawie wszystkich antybiotyków, w tym klindamycyny. Bakterie *Clostridium difficile* wytwarzają toksyny A i B, powodujące biegunkę (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD) i będące główną przyczyną zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią.
Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego w ciężkiej postaci może rozwijać się zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz w ciężkim stanie ogólnym. Dlatego możliwość CDAD należy brać pod uwagę u pacjentów, u których stosowanie antybiotyku wywołało biegunkę. CDAD może postępować do zapalenia jelita grubego, w tym do rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8) o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. W razie potwierdzenia lub podejrzenia poantybiotykowej biegunki lub poantybiotykowego zapalenia jelita grubego, lek przeciwbakteryjny (w tym klindamycynę) należy odstawić i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego w łagodnej postaci może ustąpić samoistnie, ale w większości wypadków wymaga ono podawania metronidazolu lub wankomycyny. W celu związania toksyn wytwarzanych przez *Clostridium difficile* można stosować kolestyraminę lub kolestypol, przy czym nie należy ich podawać jednocześnie z wankomycyną. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.
 - Klindamycyny nie stosuje się w leczeniu zapalenia opon mózgowych, gdyż słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.
 - Klindamycynę można na ogół stosować u pacjentów z nadwrażliwością na penicylinę, gdyż ze względu na różnice w budowie cząsteczkowej obu 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 produktu leczniczego konieczne jest u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).
 - U pacjentów z chorobami wątroby leczonych klindamycyną zaleca się zachowanie ostrożności i 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 dożylnym (*bolus*), ale należy ją podawać w infuzji trwającej co najmniej 10-60 minut. Zbyt szybkie dożylnie podanie klindamycyny może powodować komorowe zaburzenie rytmu serca i zatrzymanie krążenia.

Klimicin zawiera alkohol benzylowy

Lek zawiera 18 mg alkoholu benzylowego w każdej ampułce.

Jeżeli lek podaje się zgodnie z zaleceniami, zawartość alkoholu benzylowego w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dorosłych w bardzo ciężkich zakażeniach (2700 mg) wynosi do 162 mg, w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dorosłych w zakażeniach zagrażających życiu (4800 mg) wynosi do 288 mg, a w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dzieci (40 mg/kg mc.) wynosi 2,4 mg/kg mc.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień bez zalecenia lekarza lub farmaceuty. Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Duże objętości alkoholu benzyloвого należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Klimicin zawiera sód

Klimicin zawiera 15,1 mg sodu na ampułkę, co odpowiada 0,75% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Jeżeli produkt jest stosowany zgodnie z zaleceniami, w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dorosłych w bardzo ciężkich zakażeniach (2700 mg) znajduje się do 135,9 mg sodu, co odpowiada 6,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych, w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dorosłych w zakażeniach zagrażających życiu (4800 mg) znajduje się do 242 mg sodu co odpowiada 12,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych, a w maksymalnej dawce dobowej stosowanej u dzieci znajduje się 2 mg/kg mc. sodu.

Zawartość sodu w produkcie należy uwzględnić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub kontrolującymi zawartość sodu w diecie.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany – patrz punkt 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu leczniczego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia leku, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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. Z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących takie produkty lecznicze. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z klindamycyną może być konieczne zmniejszenie ich dawki.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania klindamycyny i makrolidów (np. erytromycyny) lub chloramfenikolu, gdyż leki te mają identyczny mechanizm działania - to samo miejsce wiązania na rybosomie, dlatego *in vitro* działają antagonistycznie.

Klindamycyna jest metabolizowana przede wszystkim przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP3A5, z wytworzeniem głównego metabolitu sulfotlenku klindamycyny oraz dodatkowo N-demetyloklindamycyny. Dlatego inhibitory CYP3A4 i CYP3A5 mogą zmniejszyć klirens klindamycyny, zaś induktory mogą go zwiększyć. Podczas stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna) należy kontrolować, czy klindamycyna nie traci skuteczności.

Badania *in vitro* wskazują, że klindamycyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6 i tylko w umiarkowanym stopniu hamuje CYP3A4. Z tego względu mało prawdopodobne są istotne klinicznie interakcje między klindamycyną a stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem wymienionych izoenzymów.

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

Klindamycyna i gentamycyna działają synergicznie wobec wielu szczepów *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Klindamycyna wykazuje również synergiczne działanie z prymachiną wobec *Pneumocystis (jiroveci)* (wcześniej *carinii*).

Stwierdzono synergiczne działanie trowafloksacyny i klindamycyny oraz lewofloksacyny

i klindamycyny wobec bakterii beztlenowych.

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

Antagoniści witaminy K

U pacjentów otrzymujących klindamycynę razem z antagonistą witaminy K (tj. warfaryna, acenokumarol i fluindion) notowano zwiększenie wartości wskaźników krzepnięcia [czasu protrombinowego (PT), międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR)] i (lub) czasu krwawienia. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy często kontrolować parametry krzepnięcia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przeprowadzone na królikach i szczurach badania toksycznego wpływu na reprodukcję po podaniu doustnym i podskórnym nie wykazały, aby klindamycyna w dawkach, które nie były toksyczne dla matek, powodowała zmniejszenie płodności lub miała szkodliwy wpływ na płód. Na podstawie takich badań nie zawsze można przewidzieć reakcje u ludzi.

Klindamycyna przenika przez łożysko i do płodu. Po podaniu wielokrotnych dawek stężenie antybiotyku w płynie owodniowym stanowiło około 30% stężenia we krwi matki.

Alkohol benzylowy może przenikać przez łożysko.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet w ciąży ogólne podanie klindamycyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wiązało się ze zwiększeniem częstości wad wrodzonych. Nie ma danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

Klindamycynę można stosować u kobiet w ciąży tylko w razie zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Klindamycyna podana doustnie lub pozajelitowo przenika do mleka kobiecego, osiągając w mleku stężenie od 0,7 do 3,8 µg/ml. Ze względu na możliwość wystąpienia u niemowlęcia karmionego piersią uczuleń, biegunki, nadkażenia błon śluzowych drożdżakami, a także ciężkich działań niepożądanych, podczas leczenia klindamycyną nie należy karmić piersią.

Płodność

Badania płodności na szczurach nie wykazały, aby podawana doustnie klindamycyna wpływała na ich płodność lub zdolność kojarzenia się.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Klindamycyna nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane klindamycyny notowane w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego* (patrz punkt 4.4)				Zakażenie pochwy* Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> *
Zaburzenia krwi i układu chłonnego**		Przemijający wpływ na liczbę krwinek (w wyniku działania toksycznego lub reakcji alergicznej), mogący objawiać się w postaci granulocytopenii			Agranulocytoza* Neutropenia* Małopłytkowość* Leukopenia* Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk (Quinckego, obrzęk stawów)	Wstrząs anafilaktyczny Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości ¹	Wstrząs anafilaktyczny* Reakcje rzekomoanafilaktyczne* Reakcja anafilaktyczna* Nadwrażliwość*
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Działanie hamujące na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe			Zawroty głowy Senność Ból głowy
Zaburzenia serca		Zatrzymanie krążenia oraz oddechu ^{†§}			
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył [†]	Niedociśnienie tętnicze [†]			
Zaburzenia żołądka i jelit	Luźne stolce Zapalenie przełyku i błony śluzowej jamy ustnej	Biegunka Nudności			Ból brzucha Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Żółtaczką*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka plamkowo-grudkowa	Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Świąd			Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (TEN)* Zespół Stevensa-

					Johnsona (SJS)* Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS)* Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)* Obrzęk naczynioruchowy* Złuszczające zapalenie skóry* Pęcherzowe zapalenie skóry* Wysypka odropodobna*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Ostre uszkodzenie nerek [#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania² <i>Podanie dożylnie</i> <i>Podanie domięśniowe</i>	Zapalenie żyły	Ból [†] Ropień w miejscu wstrzyknięcia Ból			Podrażnienie miejscowe
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby				

* Działanie niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

** Mogą one występować w wyniku działania toksycznego lub reakcji alergicznej. Niedokrwistość występuje przede wszystkim u pacjentów, u których rozwija się rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.

† Działanie niepożądane notowane tylko po podaniu produktu leczniczego we wstrzyknięciu

§ Rzadko zgłaszano po zbyt szybkim podaniu dożylnym

¹ czasem już po pierwszym podaniu produktu leczniczego

² W celu zmniejszenia ryzyka tych reakcji produkt leczniczy należy podawać głęboko w mięsień (podanie domięśniowe), unikać długotrwałego stosowania dożylniej kaniuli (podanie dożylnie) oraz zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

[#] Patrz punkt 4.4.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301,
Faks: + 48 22 49 21 309,
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania klindamycyny u ludzi. Nie jest znana specyficzna odtrutka.

U myszy obserwowano drgawki oraz zejście śmiertelne.

W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

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

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

W razie wystąpienia tego typu powikłań należy przerwać podawanie produktu Klimecin i wdrożyć postępowanie stosowane standardowo w takich wypadkach (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatykomimetycznych lub zastosowanie wspomagane oddychania).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy.
Kod ATC: J01FF01

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

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego klindamycyny jest wynikiem hamowania syntezy białek bakteryjnych. Klindamycyna łączy się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego i hamuje tworzenie łańcucha peptydowego przez 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 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 oraz zmniejszenie uwalniania toksyn paciorkowcowych i beta-laktamaz.

Oprócz hamowania syntezy białek bakteryjnych klindamycyna indukuje opsonizację, wiązanie dopełniacza, fagocytozę i wewnątrzkomórkowe niszczenie bakterii. Długotrwałe łączenie się klindamycyny z rybosomami prowadzi do wydłużonego działania na drobnoustroje chorobotwórcze (wydłużone działanie poantybiotykowe).

Do mechanizmów lekooporności należą:

- metylacja rybosomalnego miejsca wiązania;
- mutacja chromosomalna białka rybosomalnego;
- enzymatyczna inaktywacja wywołana adenylotransferazą plazmidów (niektóre szczepy gronkowców).

Metylacja rybosomalnego miejsca wiązania prowadzi do krzyżowej oporności między linkozamidami, antybiotykami makrolidowymi i streptograminami (fenotyp B MLS). Ten typ oporności indukcyjnej

jest związany z plazmidami, 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 klindamycyną i linkomycyną.

Klindamycyna jest antybiotykiem skutecznym w leczeniu wielu zakażeń wywołanych 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*, chociaż w ostatnich latach stwierdzono wzrastającą oporność szczepów *Bacteroides spp.* na wiele antybiotyków, w tym również na klindamycynę.

Klindamycyna nie jest skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Drobnoustroje wrażliwe na działanie klindamycyny *in vitro*

Ziarenkowce tlenowe Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis* (szczepy wytwarzające penicylinazę i szczepy niewytwarzające penicylinazy). W warunkach *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.*

Drobnoustroje zwykle odporne na klindamycynę

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

Drobnoustroje, które mogą być wrażliwe lub odporne na klindamycynę

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

Klindamycyna działa również na pierwotniaki, takie jak *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* i *Babesia spp.*, a stosowana w skojarzeniu z prymachiną, również na nietypowy grzyb *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *P. carinii*).

Kliniczne wartości stężeń granicznych MIC wg EUCAST 2012-01-01 (v. 2.0)

Drobnoustrój	Wrażliwy [≤µg/ml]	Oporny [>µg/ml]
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,5 ^A
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C, G	0,5	0,5 ^A
<i>S. pneumoniae</i>	0,5	0,5 ^A
<i>S. viridans</i>	0,5	0,5

Gram-ujemne bakterie beztlenowe	4	4
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	4	4
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii	IE ^B	IE ^B

- ^A Indukcyjna oporność na klindamycynę może być oceniona tylko 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 (ang. *insufficient evidence*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fosforan klindamycyny jest substancją nieczynną biologicznie. W warunkach *in vivo* jest szybko hydrolizowany do czynnej biologicznie klindamycyny. Biodostępność klindamycyny jest większa niż 75%.

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

Po domięśniowym podaniu 300 mg klindamycyny stężenie w surowicy po 2,5 godziny wynosi 4,9 mg/l, a po 8 godzinach 2,8 mg/l. Po 12 godzinach od podania 600 mg klindamycyny największe stężenie w surowicy wynosi 9,0 mg/l. U dzieci klindamycyna podana w pojedynczej dawce od 3 do 5 mg/kg mc. osiąga największe stężenie w surowicy o wartości 4 mg/l.

Po podaniu dożylnym 600 mg lub 300 mg klindamycyny stężenie w surowicy wynosi, odpowiednio, od 6 mg/l do 29 mg/l i od 2,6 mg/l do 26 mg/l. U noworodków klindamycyna podawana w dawce 5 mg/kg mc. od 3 do 4 razy na dobę w 30-minutowych infuzjach dożylnych osiąga największe stężenie w surowicy o wartości 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 dzieci po dożylnym podaniu klindamycyny w dawkach od 5 do 7 mg/kg mc. stężenie w surowicy miało wartość 10 mg/l.

U zdrowych ochotników stężenie klindamycyny po podawaniu dawek 600 mg co 6 h, 600 mg co 8 h i 900 mg co 8 h wynosiło, odpowiednio, 10,9 mg/ml, 10,8 mg/ml oraz 14,1 mg/ml.

U dorosłych klindamycyna osiąga stężenia terapeutyczne, jeśli jest podawana co 8-12 godzin, natomiast u dzieci co 6-8 godzin.

Po podaniu dootrzewnowym 2 litrów płynu z klindamycyną w stężeniu 300 mg/l średnie stężenie klindamycyny po 5-krotnej wymianie płynu dializacyjnego wynosiło 5,8 mg/l. Po jednorazowym podaniu płynu dializacyjnego w ilości 2 litrów płynu z klindamycyną w stężeniu 300 mg/ml, a następnie po 4-krotnej wymianie płynu dializacyjnego z użyciem 2 litrów płynu o stężeniu klindamycyny 30 mg/l, średnie stężenie klindamycyny w surowicy wynosiło 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 stężenia terapeutyczne. Wyjątek stanowi ośrodkowy układ nerwowy, nawet jeśli występuje stan zapalny opon mózgowych lub uszkodzona jest bariera 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-krotnie większe niż w surowicy. Jeśli przewody żółciowe są niedrożne, antybiotyk 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 dwukrotnie większe niż w surowicy) oraz do kości. Przenika także przez barierę łożyska oraz

do mleka kobiecego.

Stężenie klindamycyny w neutrofilach i makrofagach jest 50-krotnie większe niż w płynie pozakomórkowym. Jest to wynikiem aktywnego transportu klindamycyny do komórek.

Klindamycynę długo można wykryć w kale (do 2 tygodni), co jest prawdopodobnie wynikiem krążenia wewnątrzwątrobowego.

Metabolizm

Klindamycyna jest metabolizowana w wątrobie do dwóch czynnych metabolitów (sulfotlenek klindamycyny i N-dimetyloklindamycyna) oraz kilku nieczynnych metabolitów.

Wydalanie

Metabolity są wydalane głównie z żółcią i częściowo w moczu. Około 13% dawki doustnej jest wydalane w moczu w postaci aktywnej – częściowo jako klindamycyna i częściowo jako jej czynne 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 pacjenta

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat wchłanianie klindamycyny podawanej doustnie jest nieco wolniejsze i nieznacznie wydłużony jest okres półtrwania w fazie eliminacji (4,71 godziny), ale zmiana dawki nie jest konieczna.

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 mniejszy niż u niemowląt.

Wpływ zaburzeń czynności nerek

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

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

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

Wpływ innych chorób

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu pojedynczym

Na podstawie badań toksyczności po pojedynczym podaniu doustnym można wywnioskować, że klindamycyna jest substancją mało toksyczną. Po dootrzewnym podaniu toksyczność ostra jest nieznacznie większa. Wartość LD₅₀ u szczurów wynosi 745 mg/kg mc., zaś u myszy 997 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Szczurom i psom podawano klindamycynę przez 1 rok w dawce do 300 mg/kg mc./dobę, to znaczy od 1,6 do 5,4-krotnie 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 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 zmniejszenie masy

ciała.

Wpływ na płodność i możliwe działanie teratogenne

Nie stwierdzono wpływu na płodność i zachowania kopulacyjne, jak również działania teratogennego podczas leczenia klindamycyną.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania klindamycyny. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozwór soli klindamycyny ma niskie pH, dlatego można spodziewać się niezgodności farmaceutycznych z produktami leczniczymi o zasadowym odczynie lub małej stabilności w niskim pH. Obserwowano niezgodności farmaceutyczne z następującymi lekami: ampicylina, sól sodowa fenytoiny, difenylohydantoina, barbiturany, aminofilina, wapnia glukonian, magnezu siarczan, sól sodowa ceftriaksonu, ranitydyny chlorowodorek.

6.3 Okres ważności

2 lata

Roztwór produktu Klimicin o stężeniu 0,6 mg/ml, uzyskany po rozcieńczeniu niżej wymienionymi roztworami, przechowywany w torbach infuzyjnych, jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła, zawierające 2 ml roztworu klindamycyny, w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają 5 lub 10 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Klimicin jest podawany domięśniowo lub w powolnej infuzji dożylniej. Przed podaniem dożylnym roztwór leku należy rozcieńczyć. Stężenie klindamycyny w roztworze do podawania dożylnego powinno być mniejsze niż 18 mg/ml. Roztwór należy podawać z szybkością nie większą niż 30 mg/min.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Dawka klindamycyny	Objętość rozcieńczalnika	Czas trwania infuzji
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut

900 mg	50 do 100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	40 do 60 minut

Przygotowane roztwory można przechowywać w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.

Rozcieńczalniki stosowane do przygotowania roztworu klindamycyny:

0,9% roztwór chlorku sodu

5% roztwór glukozy

5% roztwór glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu

5% roztwór glukozy w roztworze Ringera

5% roztwór glukozy w 0,35% roztworze chlorku sodu i 40 mEq/l roztworze chlorku potasu

2,5% roztwór glukozy w mleczanowym roztworze Ringera

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
 Biochemiestrasse 10
 6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0675

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.03.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.08.2021 r.