

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 kapsułka zawiera 130 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki z brązowym wieczkiem i brązowym korpusem, zawierające krystaliczny, prawie biały proszek.

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.

Jeśli choroba ma ciężki przebieg, wskazane jest zastosowanie klindamycyny 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 leczniczego (patrz punkt 4.4).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli konieczne jest zastosowanie klindamycyny w postaci dożylniej, produkt Klimicin dostępny jest też w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji (o mocy 150 mg/mL).

Dorośli

Zalecana dobowo dawka klindamycyny 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. Maksymalna dawka dobową wynosi 2700 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci o masie ciała powyżej 10 kg

Zalecana dawka dobową klindamycyny wynosi od 8 do 25 mg/kg mc. (zależnie od ciężkości zakażenia) 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek zmniejszenie dawki nie jest konieczne, jeśli Klimicin podaje się co 8 godzin (patrz punkt 5.2). Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub bezmoczem należy kontrolować stężenie klindamycyny w surowicy. Zależnie od jego wartości może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami do 8 lub 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie

Klindamycyna nie jest usuwana z organizmu podczas hemodializy, dlatego u pacjentów dializowanych nie jest konieczne podanie dodatkowej dawki 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, jeśli Klimicin podaje się co 8 godzin. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy kontrolować stężenie klindamycyny w surowicy. Zależnie od jego wartości może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną klindamycynę, na linkomycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka 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).
- Jeśli leczenie jest długotrwałe, należy wykonywać okresowe badania krwi oraz kontrolować czynność wątroby i nerek.

Niezbyt często notowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z występującą już niewydolnością nerek lub jednocześnie przyjmujących leki nefrotoksyczne należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.8).

- 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 kolestryaminę 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).

Zawartość laktozy w produkcie leczniczym

Kapsułki Klimicin zawierają laktozę (130 mg). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Jeśli Klimicin stosowany jest zgodnie z zaleceniami, w maksymalnej dawce dobowej może znajdować się do 1,2 g laktozy.

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.

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

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.

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).

Interakcja z pokarmem

Pokarm nie wpływa na wchłanianie klindamycyny, ale może je opóźniać.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów otrzymujących klindamycynę razem z antagonistą witaminy K (tj. warfaryna, acenokumarol i fludion) 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.

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 ludzkiego, osiągając w mleku stężenie od 0,7 do 3,8 µg/mL. Klindamycyna może mieć szkodliwy wpływ na mikroflorę przewodu pokarmowego niemowlęcia karmionego piersią, czego skutkiem może być biegunka lub obecność krwi w stolcu, a ponadto może ona wywoływać wysypkę. 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	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*		Rzekomobło- niaste zapalenie jelita grubego* (patrz punkt 4.4)				Zakażenie pochwy* Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> *
Zaburzenia krwi i układu chłonnego**		Eozynofilia Agranulocytoza* Neutropenia* Małopłytkowość * Leukopenia*				
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażli- wości z wysypką			Gorączka	Ciężkie, ostre reakcje nadwrażli- wości ¹ <u>Reakcja anafilaktyczna*</u>	Wstrząs anafilaktyczny* Reakcje rzekomooanafi- laktyczne* Nadwrażliwość*
Zaburzenia układu nerwowego			Zaburzenia smaku Blokada nerwowo- mięśniowa			Zawroty głowy Senność Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie przelyku* Wymioty					Jadłowstręt Wzdęcia, gazy Owrzodzenie przelyku*

	Ból brzucha Nudności					Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Przemijające zapalenie wątroby	Żółtaczką*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka plamkowo-grudkowa Pokrzywka		Rumień wielopostaciowy Świąd Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)* Zespół Stevensa-Johnsona* Obrzęk naczynioruchowy* Złuszczające zapalenie skóry* Pęcherzowe zapalenie skóry* Obrzęk (Quinckego, obrzęki stawów)		Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)* Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)* Wysypka odropodobna*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Zapalenie wielostawowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Ostre uszkodzenie nerek [#]
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.

¹ czasem już po pierwszym podaniu produktu leczniczego

[#] 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. Jeżeli od momentu przyjęcia produktu leczniczego nie upłynął zbyt długi czas, należy wykonać płukanie żołądka. Pacjentowi należy podać duże ilości płynów.

Klindamycyny nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy i dializy otrzewnowej; zabiegi te nie mają wpływu na skrócenie 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* (szczyty 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 *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

Po podaniu doustnym klindamycyna jest wchłaniana szybko i prawie całkowicie. Biodostępność klindamycyny wynosi 90%, a największe stężenie w surowicy osiąga się w ciągu 1–2 godzin. Po podaniu doustnym 150 mg klindamycyny największe stężenie w surowicy wynosi od 2,5 do 3 mg/L, po podaniu doustnym 300 mg klindamycyny wynosi ono 4 mg/mL, a po podaniu doustnym 600 mg 8 mg/mL.

Po 6 godzinach od podania leku w zwykle zalecanej dawce stężenie klindamycyny w surowicy utrzymuje się w zakresie stężeń skutecznych wobec większości wrażliwych bakterii. Pokarm nie wpływa na stopień wchłaniania klindamycyny, wpływa jedynie na szybkość jej wchłaniania.

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. 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 jest nieco wolniejsze i nieznacznie wydłużony jest okres półtrwania w fazie eliminacji (4,71 godziny), ale nie jest konieczna zmiana

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 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 doustnym podaniu wartość LD₅₀ u szczurów wynosi 2888 mg/kg mc. i 2633mg/kg mc., a u myszy 2599 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 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 zmniejszenie masy ciała.

Wpływ na płodność i możliwe działanie teratogenne

Nie stwierdzono wpływu na płodność i zachowania kopulacyjne, jak również działania teratogenne 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

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Talk

Skrobia kukurydziana żelowana

Otoczka:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 16 lub 100 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7458

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.1997 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO