

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klimicin 300 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ampula (2 ml) otopine za injekciju/infuziju sadrži 300 mg klindamicina u obliku klindamicinfosfata.

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 150 mg klindamicina u obliku klindamicinfosfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna ampula sadrži 0,655 mmol (15,1 mg) natrija i 18 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bezbojna do blago žućkasta bistra otopina, gotovo bez vidljivih stranih čestica, s pH od 5,5 – 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klimicin otopina za injekciju/infuziju (klindamicin) se primjenjuje u liječenju bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klindamicin za koje je potrebno parenteralno liječenje:

- infekcija parodonta (periodontitis, odontogeni apsces)
- infekcija gornjih dišnih putova (tonzilitis, faringitis, sinusitis, otitis media, šarlah) i infekcija donjih dišnih putova (akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, pneumonija, empijem, plućni apsces)
- infekcija kože i potkožnog tkiva (akne, furunkul, celulitis, impetigo, erizipel, paronihija, inficirane rane, apscesi)
- akutnog i kroničnog osteomijelitisa, septičkog artritisa
- bakterijemije (prije svega anaerobne)
- intraabdominalnih infekcija (peritonitis, apsces) – u kombinaciji s antibiotikom koji djeluje na gram-negativne bakterije
- infekcije u ginekologiji (endometritis, parametritis, salpingitis, tuboovarijalni apsces, postoperativne infekcije) – u kombinaciji s antibiotikom koji djeluje na gram-negativne bakterije
- cerebralne toksoplazmoze u bolesnika s AIDS-om – u kombinaciji s pirimetaminom
- pneumonije izazvane s *Pneumocystis jiroveci* u bolesnika s AIDS-om – u kombinaciji s primakvinom
- alternativnom liječenju malarije koju uzrokuje *Plasmodium falciparum* – u kombinaciji s kininom

Klindamicin se može davati preventivno prije kirurških zahvata u usnoj i trbušnoj šupljini.

Potrebno je voditi računa o službenim smjernicama o pravilnoj primjeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 16 godina

Za liječenje umjereno teških infekcija, preporučena dnevna doza Klimicina je 600 mg do 1200 mg na dan, podijeljeno u 2, 3 ili 4 jednake doze.

Kod teških infekcija, preporučena doza je 1200 mg do 2700 mg na dan, podijeljeno u 2, 3 ili 4 jednake doze.

Kod infekcija opasnih po život, intravenska doza može se povećati do najviše 4800 mg na dan.

Pojedinačna intramuskularna doza ne smije prelaziti 600 mg, a pojedinačna doza u jednokratnoj infuziji ne smije biti veća od 1200 mg.

Preporučena doza u bolesnika s malarijom je 20 mg/kg na dan tijekom najmanje 5 dana.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

U starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebna prilagodba doze.

Djeca (u dobi od 1 mjeseca do 16 godina)

Dojenčad i djeca između 1 mjeseca starosti i 16 godina: preporučena doza je 20 do 40 mg/kg na dan, podijeljeno u 3 ili 4 jednake doze.

Maksimalna dnevna doza je 40 mg/kg tjelesne težine.

Sigurnost primjene i doziranje u dojenčadi mlađe od 1 mjeseca nije utvrđena.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Dozu ne treba prilagođavati, osim s iznimkom u bolesnika s potpunim zatajenjem bubrega kojima se daje polovica uobičajene doze. U bolesnika na hemodijalizi, peritonealnoj dijalizi ili na hemofiltraciji nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Dozu treba prilagoditi ovisno o izmjeranim razinama lijeka u serumu (vidjeti dio 5.2.).

Duljina liječenja

Duljina liječenja ovisi o tipu i težini infekcije u skladu s važećim smjernicama.

Kod infekcije izazvane β -hemolitičkim streptokokom potrebno je najmanje 10-dnevno liječenje da bi se smanjila mogućnost nastanka kasnih komplikacija, npr. reumatske groznice i glomerulonefritisa.

Kod pneumonije izazvane s *Pneumocystis jiroveci* u bolesnika s AIDS-om trajanje liječenja mora biti najmanje 21 dan.

Način primjene

Doza se primjenjuje intramuskularno ili u sporoj intravenskoj infuziji.

Prije intravenske primjene otopinu klindamicina treba razrijediti. Infuzija se daje u trajanju od najmanje 10 do 60 minuta (vidjeti dio 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

Primjena klindamicina kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na klindamicin, linkomicin ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klimicin otopina za injekciju ili infuziju ne smije se primjenjivati u nedonoščadi i novorođenčadi zbog sadržaja benzilnog alkohola (vidjeti dio 4.4. i 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne kožne reakcije kao što su reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP), su prijavljene u bolesnika koji su liječeni klindamicinom. Ukoliko se pojavi preosjetljivost ili teška kožna reakcija, treba prekinuti liječenje klindamicinom te započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Parenteralni pripravak klindamicina sadrži konzervans benzilni alkohol (9mg/ml). Benzilni alkohol se povezuje sa takozvanim „sindromom teškog disanja“ (eng. gasping sindrom). Radi se o teškom sindromu s fatalnim ishodom koji se javlja kod novorođenčadi male porođajne težine (< 2,5 kg), karakteriziranom između ostalog metaboličkom acidozom, progresivnim zatajivanjem disanja (respiratorni distres sindrom) i zatajivanjem bubrega. Zbog toga se Klimicin otopina za injekciju ili infuziju ne smije primjenjivati u nedonoščadi i novorođenčadi. Može uzrokovati toksične reakcije i anafilaktoidne reakcije u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine. Količina benzilnog alkohola pri čijoj se primjeni može javiti toksičnost nije poznata.

Ovaj lijek treba propisivati s oprezom bolesnicima s alergijom u anamnezi.

U slučaju pojave teške alergijske reakcije, primjenu Klimicin otopine za injekciju/infuziju potrebno je odmah zaustaviti i poduzeti odgovarajuće liječenje.

Kod dugotrajnog liječenja treba provjeravati krvnu sliku kao i testove funkcije bubrega i jetre.

Kod dugotrajnog liječenja moguća je superinfekcija otpornim mikroorganizmima.

Ovaj lijek treba propisivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim bolestima (celijakijom, jejunalnom divertikulozom, Crohnovom bolešću), a osobito u onih s kolitisom u anamnezi, jer je u takvih bolesnika apsorpcija klindamicina povećana.

Oprez je također potreban u bolesnika s AIDS-om kod kojih je utvrđena veća biološka raspoloživost klindamicina.

Liječenje antibioticima mijenja normalnu floru kolona dovodeći do prekomjernog rasta *Clostridium difficile*. To je zabilježeno gotovo kod primjene svih antibiotika, uključujući klindamicin. *Clostridium difficile* proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile* (CDAD) i primarni je uzrok „kolitisa povezanog s primjenom antibiotika“.

Vrlo je važno razmotriti dijagnozu CDAD-a u bolesnika u kojih se javio proljev nakon primjene antibiotika. Razvoj kolitisa, uključujući pseudomembranski kolitis, može varirati od blagog do fatalnog kolitisa. Težak oblik kolitisa posebno je moguć u starijih bolesnika i u bolesnika lošeg općeg stanja. U slučaju sumnje na proljev povezan s primjenom antibiotika ili sumnje na odnosno potvrde dijagnoze kolitisa povezanog s primjenom antibiotika uključujući klindamicin, liječenje je potrebno prekinuti i odmah primijeniti odgovarajuće terapijske mjere. Primjena lijekova koji usporavaju peristaltiku je kontraindicirana u ovom slučaju. Blagi oblici kolitisa nestaju spontano, ali većina slučajeva zahtjeva uz simptomatsko liječenje i liječenje metronidazolom ili čak

vankomicinom. Za vezanje toksina koji izlučuje *Clostridium difficile* bolesniku se može dati kolestiramin ili kolestipol, ali ne istodobno s vankomicinom. Budući da se pseudomembranski kolitis može razviti i nekoliko tjedana nakon završenog liječenja, preporučuje se nadzirati ove bolesnike kroz duže vremensko razdoblje.

Budući da klindamicin ne prodire u dovoljnoj mjeri u likvor, lijek se ne smije primjenjivati u liječenju meningitisa.

Smanjenje doze klindamicina potrebno je samo u bolesnika s potpunim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.2.).

U slučaju produljene terapije, potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre i bubrega.

Prijavljeni su rijetki slučajevi akutnog oštećenja bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega. U bolesnika koji otprije boluju od oštećenja funkcije bubrega ili istodobno uzimaju nefrotoksične lijekove potrebno je razmotriti praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s bolestima jetre tijekom liječenja klindamicinom nije primijećeno kliničko pogoršanje. Ipak, preporučuje se kontroliranje vrijednosti jetrenih enzima i razine klindamicina (vidjeti dio 4.2.).

Klimicin otopina za injekciju/infuziju se ne smije primjenjivati nerazrijeđena u bolus injekciji. Prebrza intravenska primjena klindamicina može uzrokovati ventrikularnu aritmiju i srčani zastoj. Infuzija se daje u trajanju od najmanje 10 do 60 minuta (vidjeti dio 6.6.).

U bolesnika sa šećernom bolesti, apsorpcija klindamicina nakon intramuskularne injekcije je smanjena, zato uspjeh liječenja treba redovito pratiti.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži 18,0 mg **benzilnog alkohola** po ampuli.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zване „sindrom teškog disanja“) u male djece. Radi se o teškom sindromu s fatalnim ishodom koji se javlja kod novorođenčadi male porođajne težine (< 2,5 kg), karakteriziranom između ostalog metaboličkom acidozom, progresivnim zatajivanjem disanja (respiratorni distress sindrom) i zatajivanjem bubrega. Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost.

Zbog povećanog rizika akumulacije u male djece, ne preporučuje se koristiti ovaj lijek dulje od tjedan dana u djece mlađe od 3 godine.

Velike količine benzilnog alkohola mogu se nakupljati u tijelu i uzrokovati metaboličku acidozu. Stoga ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata s bolestima jetre i bubrega (vidjeti dio 5.2), te kod trudnica i dojilja (vidjeti dio 4.6).

Parenteralni pripravak klindamicina sadrži **natrijev hidroksid** (za reguliranje pH).

Ovaj lijek sadrži 15,1 mg natrija po ampuli što odgovara 0,76 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klindamicin neposredno utječe na mišićnu kontraktilnost i neuromuskularni prijenos, tako da može pojačati učinak mišićnih relaksansa koji blokiraju neuromuskularni prijenos. Zbog toga se klindamicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe neuromuskularnim blokatorima. Ako se mišićni relaksansi koji blokiraju neuromuskularni prijenos primjenjuju istodobno s klindamicinom, dozu mišićnih relaksansa može biti potrebno smanjiti.

Istodobna primjena klindamicina i makrolida ili kloramfenikola se ne preporučuje, zbog istovjetnog mehanizma djelovanja – natječu se za isto mjesto vezanja na ribosomu. Zato je njihov učinak *in vitro* antagonistički.

Klindamicin se pretežno metabolizira putem CYP3A4, a manjim dijelom putem CYP3A5 u glavni metabolit klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin. Stoga inhibitori CYP3A4 i CYP3A5 mogu smanjiti klirens klindamicina, a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens klindamicina. U prisutnosti snažnih induktora CYP3A4, poput rifampicina, potrebno je pratiti gubitak učinkovitosti.

In vitro ispitivanja upućuju da klindamicin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6 te samo umjereno inhibira CYP3A4. Stoga klinički važne interakcije između klindamicina i istodobno korištenih lijekova koje metaboliziraju ti CYP enzimi nisu vjerojatne.

Istodobna primjena antiperistaltika povećava opasnost od nastanka pseudomembranskog kolitisa, jer se tako može povećati resorpcija toksina koji izlučuje *Clostridium difficile*.

Postoji i križna rezistencija na patogene između klindamicina i linkomicina.

Pokazan je antagonizam između klindamicina i eritromicina *in vitro*. Zbog mogućeg kliničkog značaja ta dva lijeka ne smiju se primjenjivati istodobno.

Antagonisti vitamina K

Prijavljene su povećane vrijednosti koagulacijskih testova (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika liječenih klindamicinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom i fluindionom). Zbog toga, kod bolesnika liječenih antagonistima vitamina K potrebno je češće provjeravati rezultate testova koagulacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti primjene peroralnog i supkutanog klindamicina na štakorima i kunićima nisu pokazala dokaze poremećaja plodnosti ili oštećenja fetusa, osim pri dozama koje su uzrokovale toksičnost kod majke. No, ispitivanja reprodukcije na životinjama ne predviđaju uvijek odgovor u ljudi.

U ljudi klindamicin prolazi kroz placentu. Nakon višestrukih doza, koncentracija klindamicina u amnijskoj tekućini iznosi približno 30% izmjerene koncentracije u majčinoj krvi.

U kliničkim ispitivanjima na trudnicama, sistemska primjena klindamicina tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije bila povezana s povišenom incidencijom kongenitalnih malformacija. Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Klindamicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je neophodno. U tom slučaju liječnik će pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika.

Dojenje

Klindamicin se izlučuje u majčino mlijeko. Nakon oralne i parenteralne primjene klindamicina, izmjerene su koncentracije klindamicina u majčinom mlijeku u rasponu od 0.7 do 3.8 µg/ml. Zbog potencijala razvoja ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojilje ne smiju uzimati klindamicin.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti na štakorima peroralno liječenih klindamicinom, nisu ukazala na učinke na plodnost ili sposobnost parenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klindamicin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su reakcije preosjetljivosti i probavne smetnje.

Liječenje treba odmah prekinuti ako se jave znaci reakcija preosjetljivosti, anafilaktičnog šoka, Stevens-Johnsonova sindroma ili kardiopulmonalnog aresta.

Tablica ispod navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom praćenju prema sustavu organskih klasa i učestalosti primjene. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i vrlo rijetke ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo česte ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10000$)	Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije				vaginalna infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija, granulocitopenija, anemija ¹			
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti ²				anafilaktoidne reakcije, anafilaktičke reakcije	
Poremećaji živčanog sustava	poremećaj okusa (ageuzija, disgeuzija)		neuromuskularna blokada			
Srčani poremećaji			ozbiljni kardiovaskularni poremećaji nakon brze intravenske injekcije (npr. pad krvnog tlaka i srčani arest)			
Poremećaji	bol u abdomenu,	pseudome-				anoreksija,

probavnog sustava	mučnina, povraćanje, proljev (vidjeti dio 4.4.)	mbranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)				flatulencija, plinovi, ezofagitis i ezofagealni ulkus, upala oralne sluznice
Poremećaji jetre i žuči					prolazni hepatitis s kolestatskom žuticom	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		makulopapulozni osip		multiformi eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyell's sindrom (toksična epidermalna nekroliza), svrbež, ekfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis		Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), osip nalik ospicama, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					poliartritis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Akutno oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		lokalna iritacija, bol, induracija i sterilni absces na mjestu uboda nakon intramuskularne injekcije, bol i tromboza na mjestu injiciranja nakon intravenske primjene		vrućica		
Pretrage		povišenje				

		serumskih transaminaza ³				
--	--	--	--	--	--	--

¹ Anemija se javlja primarno u bolesnika koji su razvili pseudomembranski kolitis.

² Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se osipom različitih oblika (urtikarija, makulopapulozni osip, osip sličan ospicama).

³ Može se javiti blago i prolazno povišenje serumskih transaminaza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. U slučajevima predoziranja nema indiciranog specifičnog liječenja. Liječenje je simptomatsko. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza ne eliminiraju značajne količine klindamicina i ne smanjuju njegovo poluvrijeme eliminacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, linkozamidi

ATK oznaka: J01FF01

Klindamicin je linkozamidni antibiotik s pretežno bakteriostatskim djelovanjem. On također može djelovati i baktericidno, što ovisi o koncentraciji lijeka na mjestu infekcije i osjetljivosti uzročnika. Klindamicin djeluje inhibirajući bakterijsku sintezu proteina. On se veže na 50 S podjedinicu bakterijskog ribosoma i inhibira inicijaciju peptidnog lanca blokirajući transpeptidaciju. Posljedica inhibicije sinteze bakterijskih bjelančevina uključujući promjenu sastava bakterijske stanične stijenke je smanjenje sposobnosti vezanja bakterija na stanice domaćina, kao i smanjenje oslobađanja stafilokoknih toksina i β -laktamaza.

Makrolidni antibiotici i kloramfenikol imaju isti mehanizam djelovanja. Zbog kompeticije za isto vezno mjesto, njihovi *in vitro* učinci su antagonistički, stoga istodobna primjena tih antibiotika s klindamicinom se ne preporučuje.

Osim njegovih učinaka na sintezu proteina, klindamicin također pospješuje opsonizaciju, vezanje komplementa, fagocitozu i intracelularno razaranje bakterija. Glavni mehanizam bakterijske rezistencije na klindamicin je preko promjene mjesta vezivanja na ribosomu, i ona može biti konstitutivna ili inducibilna. Prisutnost enzima za razgradnju klindamicina je rijetka i vjerojatno nije klinički značajna, a manji unos klindamicina u bakterijske stanice je manje vjerojatan.

Postoji i križna rezistencija patogena između klindamicina i linkomicina.

Klindamicin je učinkovit antibiotik za liječenje brojnih infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim aerobnim i anaerobnim bakterijama i gram-negativnim anaerobima.

Klindamicin je neučinkovit protiv većine gram-negativnih aerobnih bakterija.

Bakterije koje su obično osjetljive na klindamicin: streptokoki: Grupe A (*Streptococcus pyogenes*), Grupe B (*Streptococcus agalactiae*), Grupe C i G (*Streptococcus bovis*), mikroaerofilni streptokoki, pneumokoki, zeleni streptokoki, stafilokoki (osim *Staphylococcus aureus* otpornog na meticilin – MRSA), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia* spp., *Clostridium tetani*, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Actinomyces israelii*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Campylobacter jejuni*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Gardnerella vaginalis*, *Leptospira* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium leprae* (blago osjetljiva).

Bakterije koje su obično otporne na klindamicin: enterokoki, MRSA, *Corynebacterium jeikeum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium*, *Clostridium bifermentas*, *Clostridium novyi*, *Clostridium ramosus*, *Clostridium sordelli*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertusis*, *Brucella melitensis*, *Legionella pneumophila*, *Francisella tularensis*, enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vibrio* spp., *Campylobacter coli*, *Helicobacter pylori*.

Bakterije koje mogu biti osjetljive ili otporne na klindamicin: *Clostridium difficile*, *Bacteroides gracilis*, *Flavobacterium* spp.

Klindamicin također djeluje i na neke protozoe, kao što su *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* i *Babesia* spp. te na atipičnu gljivicu *Pneumocystis carinii* u kombinaciji s primakinom.

Preporučene granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) za klindamicin prema *European Committee on Antimicrobial Susceptibly Testing* (EUCAST, verzija 10.0, važeće od 01.01.2020.) definirane su na sljedeći način:

Patogeni	MIC granične vrijednosti (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. #	0.25	0.5
Streptokoki grupe A, B, C i G #	0.5	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #	0.5	0.5
Streptokoki grupe Viridans #	0.5	0.5
Gram-pozitivni anaerobi osim <i>Clostridium difficile</i>	4	4
Gram-negativni anaerobi	4	4

#inducibilna rezistencija klindamicina može se otkriti samo u prisutnosti makrolidnih antibiotika. U testu difuzije diska vizualizira se antagonizam klindamicina izazvan rezistencijom eritromicina (D-test ili D-zona).

Prevalencija rezistencije za određene vrste može varirati zemljopisno i vremenski, stoga su poželjne lokalne informacije o osjetljivosti, osobito kod liječenja teških infekcija. Ukoliko je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka u slučajevima kada je lokalna prevalencija rezistencije tolika da je primjena lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klindamicinfosfat biološki je neaktivan. *In vivo* se brzo hidrolizira u aktivni klindamicin. Bioraspoloživost klindamicina iz klindamicinfosfata je veća od 75 %.

Nakon **intramuskularne** primjene klindamicina, najviša koncentracija lijeka u serumu u odraslih postiže se nakon 2,5 do 3 sata, a u djece nakon 1 sat.

Nakon intramuskularne primjene 300 mg klindamicina, koncentracija u serumu iznosi 4,9 mg/l nakon 2,5 sata, odnosno 2,8 mg/l nakon 8 sati. Nakon doze od 600 mg/12 h, najviša koncentracija iznosi 9,0 mg/l. U djece, primjena klindamicina u pojedinačnim dozama od 3 do 5 mg/kg dovodi do najviših koncentracija u serumu od 4 mg/l.

Izmjerene najviše serumske koncentracije klindamicina nakon **intravenske primjene** uvelike se razlikuju. Nakon primjene 600 mg, odnosno 300 mg, koncentracija u serumu je 6 do 29 mg/l, odnosno 2,6 do 26 mg/l. U novorođenčadi nakon primjene doze od 5 mg/kg tjelesne težine 3 do 4 puta na dan u obliku 30-minutne infuzije, najviše koncentracije u serumu bile su 10,92 mg/l odnosno 10,45 mg/l. U dojenčadi, nakon primijenjene maksimalne doze klindamicina, najviša koncentracija u serumu iznosila je 12,69 mg/l.

U odraslih dobrovoljaca nakon primjene doza od 600 mg/6 h, 600 mg/8 h i 900 mg/8 h postignute koncentracije u serumu iznosile su 10,9, 10,8 i 14,1 mg klindamicina po mililitru. Nakon intravenske primjene klindamicina u djece u dozi od 5 do 7 mg/kg, postignute koncentracije u serumu iznosile su 10 mg/l.

Terapijske koncentracije u odraslih postižu se kod primjene klindamicina svakih 8 do 12 sati, a u djece kod primjene svakih 6 do 8 sati. Konstantna koncentracija klindamicina postiže se kontinuiranom intravenskom infuzijom.

Nakon **intraperitonealne** primjene 2 l tekućine s koncentracijom klindamicina od 300 mg/l, prosječna koncentracija klindamicina u serumu nakon 5 ispiranja iznosila je 5,8 mg/l. Nakon jednokratne intraperitonealne primjene 2 l tekućine s koncentracijom klindamicina od 300 mg/ml i zatim 4 ispiranja s 2 l tekućine s razinom klindamicina od 30 mg/l prosječna je koncentracija klindamicina u serumu iznosila 1,6 mg/l.

Distribucija

Klindamicin dobro prodire u tkiva i tkivne tekućine, gdje postiže terapijske koncentracije. Ne prodire u središnji živčani sustav, kroz upaljene opne niti kroz oštećenu krvno-moždanu pregradu.

Koncentracije klindamicina u slini i tkivnoj tekućini gingive slične su onima u serumu. Koncentracija ovog lijeka u bronhalnom sekretu je također terapijski zadovoljavajuća. U žuči je razina klindamicina 2 do 3 puta veća nego u serumu. U slučaju opstrukcije žučnjaka, antibiotik nije pronađen u žuči, a čak i u stjenci žučnjaka klindamicin je prisutan u minimalnim koncentracijama. Klindamicin dobro prodire u ascites ako je potrbušnica upaljena. On također dobro prodire u tkivo oko dekubitusa. Nakon iv. primjene 600 mg klindamicina u tkivu dekubitusa postignuta je koncentracija od približno 2,5 mikrograma/g.

Klindamicin dobro prodire u želučanu sluznicu i u želučani sok, gdje je njegova koncentracija dva puta višu od one u serumu. Klindamicin također vrlo dobro prodire u kosti. Klindamicin prolazi kroz posteljicu u fetus i u majčino mlijeko. Koncentracija klindamicina u neutrofilima i makrofagima je do 40 puta viša nego u izvanstaničnoj tekućini; to je rezultat aktivnoga transporta klindamicina u stanice. Dugotrajna prisutnost klindamicina u fecesu (do 2 tjedna) vjerojatno je posljedica enterohepatične cirkulacije.

Oko 60 do 94 % klindamicina veže se na proteine plazme. Volumen distribucije iznosi od 43 do 74 l (od 0,6 do 1,2 l/kg).

Metabolizam

Klindamicin se metabolizira u jetri u dva aktivna metabolita (klindamicin-sulfoksid i N-dimetil klindamicin) i u nekoliko onih neaktivnih.

Eliminacija

Metaboliti se većinom izlučuju putem žuči, a djelomično i urinom. Približno 13 % oralno primijenjene doze izluči se urinom u aktivnom obliku, djelomično kao klindamicin, a djelomično kao njegov aktivni metabolit. Samo 5 % aktivnog oblika izlučuje se fecesom. Poluvrijeme eliminacije klindamicina je 2 do 4 sata, a njegov klirens u serumu je 2,65 ml/s.

Utjecaj godina

U bolesnika starijih od 70 godina utvrđeno je nešto duže poluvrijeme eliminacije lijeka (4,71 sati). U starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebna prilagodba doze.

U nedonošene novorođene djece, poluvrijeme eliminacije je duže (8,68 sati) u odnosu na ono kod djece rođene na termin (3,6 sati). Klirens lijeka u serumu u novorođenčadi manji je nego u dojenčadi bez obzira na gestacijsku dob.

Utjecaj bubrežnog oštećenja

Poluvrijeme eliminacije klindamicina malo je produženo. Budući da se klindamicin izlučuje većinom u obliku metabolita i putem jetre, nije potrebno prilagođavati dozu, s izuzetkom u bolesnika s potpunim zatajenjem bubrega u kojih se preporučuje smanjiti dozu na pola. Lijek se učinkovito ne odstranjuje iz tijela hemodijalizom, peritonealnom dijalizom i hemofiltracijom.

Utjecaj oštećenja jetre

Metabolizam i eliminacija klindamicina putem žuči je smanjena; stoga je poluvrijeme izlučivanja produljeno za 39 do 500 %. Unatoč kompenzacijskom povećanju izlučivanja klindamicina putem bubrega, njegovu dozu treba smanjiti.

Utjecaj drugih bolesti

U bolesnika s celijakijom, jejunalom divertikulozom ili Crohnovom bolešću apsorpcija klindamicina je povećana. U bolesnika s AIDS-om bioraspodivnost klindamicina je 1,5 puta veća nego u zdravih ljudi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Na osnovi podataka o akutnoj toksičnosti nakon oralne primjene može se zaključiti da je klindamicin malo toksična tvar.

Nakon intraperitonealne primjene, akutna je toksičnost nešto veća. LD₅₀ klindamicin-2-fosfata za miša (intraperitonealno) je 1145 mg/kg, a LD₅₀ za miša (intravenski) je 855 mg/kg.

U ispitivanjima toksičnosti pri primjeni visokih doza (približno LD₅₀) u miševa i štakora, zabilježeni su smrtni slučajevi kojima su prethodile konvulzije i depresija.

Toksičnost nakon višekratne primjene

Ponovljena primjena klindamicin više od 6 dana u štakora (subkutana primjena) i u pasa (intravenska i intramuskularna primjena) nije izazvala nikakve sustavne toksične učinke. Nisu zabilježeni o lijeku ovisni sustavni toksični učinci čak i nakon supkutane primjene od mjesec dana u štakora. U pasa je utvrđeno povećanje SGOT i blago povećanje prisutnosti kapljica neutralnih lipidnih u hepatocitima. Lokalne reakcije oko mjesta uboda (upala, hemoragija i oštećenje tkiva) zabilježeni su kod intramuskularne i supkutane primjene s koncentracijom primijenjene otopine koja premašuje maksimalnu dopuštenu terapeutsku koncentraciju (90 – 120 mg/kg).

Utjecaj na plodnost i teratogenost

Za vrijeme liječenja klindamicinom nisu primijećeni utjecaj na plodnost i parenje, niti je primijećen teratogeni učinak.

Genotoksičnost:

U in vivo testovima ispitivanja genotoksičnosti (Amesov test, test mikronukleusa u štakora) klindamicin nije pokazao genotoksični potencijal.

Kancerogeni potencijal:

Dugotrajna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenog potencijala nisu provedena s klindamicinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzilni alkohol
natrijev hidroksid (za reguliranje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Između klindamicina i ampicilina, fenitoinnatrija, difenilhidantoina, barbiturata, aminofilina, kalcijeva glukonata i magnezijeva sulfata u obliku otopina postoji fizička inkompatibilnost.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Klimicin 300 mg/2 ml otopina za injekciju razrijeđena s infuzijskim otopinama navedenim pod dijelom 6.6 do razine od 0,6 mg klindamicina/ml, u infuzijskoj je vrećici fizikalno-kemijski stabilna 24 sata pri temperaturi do 25° C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu je potrebno primijeniti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 staklenih ampula s 300 mg/2 ml otopine za injekciju/infuziju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Klimicin se primjenjuje intramuskularno ili putem spore intravenske infuzije.

Prije intravenske primjene, otopina lijeka mora se razrijediti. Koncentracija klindamicina u intravenskoj otopini ne smije prijeći 18 mg/ml, a brzina infuzije klindamicina ne smije biti veća od 30 mg/min.

Infuzijske otopine:

0,9 % otopina natrijevog klorida

5,0 % glukoza

5,0 % glukoza u 0,9 % otopini natrijevog klorida

5,0 % glukoza u Ringerovoj otopini

5,0 % glukoza u 0,45 % otopini natrijevog klorida i 40 mEq kalijevom kloridu

2,5 % glukoza u Ringerovom laktatu.

Razrjeđivanje se obavlja na sljedeći način::

Doza	Otapalo	Trajanje infuzije
300 mg	50 ml	10 minuta
600 mg	50 ml	20 minuta
900 mg	50 do 100 ml	30 minuta
1200 mg	100 ml	40 do 60 minuta

Takva otopina Klimicina, pri sobnoj temperaturi, učinkovita je 24 sata nakon pripreme.

Pripremljeni lijek služi samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

Telefon: +385 (0)1 2353111

Faks: +385 (0)1 2337785

e-mail: upit.croatia@sandoz.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-018407308

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.07.2021.