

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klimicin 150 mg tvrde kapsule

Klimicin 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula Klimicin 150 mg sadrži 150 mg klindamicina u obliku klindamicinklorida.

Jedna tvrda kapsula Klimicin 300 mg sadrži 300 mg klindamicina u obliku klindamicinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Klimicin 150 mg tvrda kapsula sadrži 78,8 mg laktoza hidrata.

Jedna Klimicin 300 mg tvrda kapsula sadrži 157,6 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Klimicin 150 mg:

Smeđa/crveno-smeđa, tvrda kapsula veličine 1 (19,5 mm), ispunjena gotovo bijelim kristalnim praškom.

Klimicin 300 mg:

Smeđa, tvrda kapsula veličine 0 (21,5 mm), ispunjena gotovo bijelim kristalnim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klimicin tvrde kapsule (klindamicin) se primjenjuju u liječenju bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klindamicin:

- infekcija periodonta (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
- infekcija 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 kininom
- 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

Za liječenje umjereno teških infekcija, preporučena dnevna doza Klimicina iznosi od 150 mg do 300 mg svakih 6 sati. Kod teških infekcija, preporučena doza iznosi od 300 mg do 450 mg svakih 6 sati.

Maksimalna dnevna doza za odrasle iznosi 2700 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 (vidjeti dio 5.2.).

Djeca

Preporučena dnevna doza Klimicina za djecu tjelesne težine iznad 10 kg iznosi od 8 do 25 mg/kg tjelesne težine, podijeljeno u 3 ili 4 jednake doze. Maksimalna dnevna doza za djecu iznosi 40 mg/kg tjelesne težine.

Klimicin 150 mg i 300 mg tvrde kapsule ne smiju se otvarati.

U slučajevima kada točno doziranje nije moguće postići s ovim farmaceutskim oblikom i kod djece koja ne mogu progutati cijelu kapsulu, potrebno je razmotriti primjenu farmaceutskog oblika za parenteralnu primjenu u skladu s važećim informacijama o lijeku za taj farmaceutski oblik.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije 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 izmjerenim 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

Kapsulu treba progutati s čašom vode kako bi se izbjeglo moguće oštećenje sluznice jednjaka. Hrana nema nikakvog značajnijeg utjecaja na apsorpciju klindamicina, stoga se Klimicin može uzimati neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

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

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.).

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

U slučaju pojave teške alergijske reakcije, primjenu Klomicin tvrdih kapsula potrebno je odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće liječenje.

U slučaju dugotrajnog liječenja, treba provjeravati krvnu sliku kao i testove funkcije bubrega i jetre.

Kod dugotrajnog liječenja moguća je superinfekcija otpornim mikroorganizmima.

Ovaj lijek je potrebno propisivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim bolestima (celijakijom, jejunalom 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, 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.).

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Svaka kapsula od 150 mg sadrži 0,085 g laktoze. Ako se ovaj lijek koristi u skladu s uputama za doziranje, maksimalna dnevna doza laktoze koju bolesnik može unijeti je 1,5 g. Količina laktoze pri maksimalnoj dnevnoj dozi ne prelazi 5 g.

Svaka kapsula od 300 mg sadrži 0,17 g laktoze. Ako se ovaj lijek koristi u skladu s uputama za doziranje, maksimalna dnevna doza laktoze koju bolesnik može unijeti je 1,5 g. Količina laktoze pri maksimalnoj dnevnoj dozi ne prelazi 5 g.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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 ne smiju se istodobno primjenjivati ta dva lijeka.

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.

Interakcije s hranom

Hrana ne utječe na apsorpciju klindamicina, ali je može usporiti.

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 amnionskoj 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.

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 učestalost, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa sustava organa	vrlo česte ($\geq 1/10$)	česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	vrlo rijetke ($< 1/10000$)	nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije				vaginalna infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija, granulocitopenija			

			nija, anemija ¹			
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti ²				anafilaktoidne reakcije, anafilaktičke reakcije	
Poremećaji živčanog sustava	poremećaj osjeta okusa (ageuzija, disgeuzija)		neuromuskularna blokada			
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev	pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4)				anoreksija, flatulencija, plinovi, ezofagitis i ezofagealni ulkus, upala oralne sluznice
Pretrage		povišenje serumskih transaminaza ³				
Poremećaji jetre i žuči					prolazni hepatitis s kolestatskom žuticom	
Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva					poliartritis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, makulopapulozni osip	Stevens Johnsonov sindrom, multififormni eritem, eksfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis, svrbež		toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantema-tozna pustuloza (AGEP), osip nalik ospicama, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Akutno oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4.)
Opći poremećaji i				vrućica		

reakcije na mjestu primjene						
------------------------------------	--	--	--	--	--	--

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. Ako nije prošlo puno vremena od uzimanja lijeka, lijek se može eliminirati iz tijela ispiranjem želuca. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite u uklanjanju klindamicina iz seruma.

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, koja može biti konstitutivna ili inducibilna. Prisutnost enzima za razgradnju klindamicina je rijetka, 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 bifermentans*, *Clostridium novyi*, *Clostridium ramosus*, *Clostridium sordelli*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *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 jiroveci* u kombinaciji s primakinom.

Preporučene granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) za klindamicin prema *European Committee on Antimicrobial Susceptibility 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

Apsorpcija oralno primijenjenoga klindamicina je brza i gotovo potpuna. Biološka raspoloživost klindamicina je 90 %, a njegova najviša razina u serumu postiže se nakon 1 do 2 sata. Nakon oralne doze

od 150 mg najviša razina klindamicina u serumu kreće se između 2,5 do 3 mg/l; nakon doze od 300 mg ona je 4 mg/l, a nakon 600 mg ona je 8 mg/l. Šest sati nakon primjene uobičajenih doza, serumska koncentracija je još uvijek unutar terapijske razine za većinu osjetljivih bakterija. Hrana ne utječe na apsorpciju klindamicina, ali je može usporiti.

Distribucija

Klindamicin se 60 do 95 % veže za proteine plazme. Njegov volumen raspodjele iznosi između 43 do 74 l (od 0,6 do 1,2 l/kg).

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 stijenci žučnjaka klindamicin je prisutan u minimalnim koncentracijama. Klindamicin dobro prodire u ascites ako je potrušnica upaljena. On također dobro prodire u tkivo oko dekubitusa.

Klindamicin dobro prodire u želučanu sluznicu i u želučani sok, gdje je njegova koncentracija dva puta viša 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 aktivnog transporta klindamicina u stanice. Dugotrajna prisutnost klindamicina u fecesu (do 2 tjedna) vjerojatno je posljedica enterohepatične cirkulacije.

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, utvrđena je malo sporija apsorpcija lijeka i nešto duže poluvrijeme eliminacije (4,71 sat), što može zahtijevati prilagodbu doze u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

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

Utjecaj bubrežnog oštećenja

Poluvrijeme eliminacije klindamicina malo je produženo kod oštećenja bubrežne funkcije. 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, peritonejskom dijalizom i hemofiltracijom.

Utjecaj oštećenja jetre

Metabolizam i izlučivanje 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, jejunalnom divertikulozom ili Crohnovom bolešću apsorpcija klindamicina je povećana. U bolesnika s AIDS-om bioraspoloživost 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 može se zaključiti da je klindamicin malo toksična tvar. Pri oralnoj primjeni, LD₅₀ vrijednosti klindamicinklorida u štakora iznosile su 2888 mg/kg (mužjak) i 2193 mg/kg (ženka), odnosno u miševa 2633 mg/kg (mužjak) i 1539 mg/kg (ženka).

Toksičnost nakon višekratne primjene

Štakori i psi su primali klindamicin 1 godinu u dozama do 300 mg/kg/dan, što je 1,6 odnosno 5,4 puta više od maksimalne preporučene doze za odrasle. Nuspojava nije bilo. Smrtnost je ovisna o dozi i većina smrtnih slučajeva u štakora u grupi koja je primala dozu od 600 mg/kg/dan dogodila se nakon 4 - 5 mjeseci liječenja. U pasa koji su 6 mjeseci primali dozu od 600 mg/kg (10,8 puta veću od najveće preporučene doze za odrasle) od početka su primijećeni povraćanje i gubitak apetita, a dugotrajna primjena izazvala je oštećenje sluznice želuca i žučnog mjehura.

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 (Amnesov 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

Klimicin 150 mg

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
talk

Kapsula, tvrda:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Klimicin 300 mg

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
talk

Kapsula, tvrda:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

16 kapsula Klimicin 150 mg u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji.

16 kapsula Klimicin 300 mg u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

Klimicin 150 mg tvrde kapsule: HR-H-081302824

Klimicin 300 mg tvrde kapsule: HR-H-855386885

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.05.1994. (Klimicin 150 mg tvrde kapsule)

30.10.1997. (Klimicin 300 mg tvrde kapsule)

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.07.2021.