

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klindamicin-MIP 300 mg filmom obložene tablete

Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Klindamicin-MIP 300 mg filmom obložene tablete

1 filmom obložena tableta sadržava 300 mg klindamicina u obliku klindamicinklorida.

Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete

1 filmom obložena tableta sadržava 600 mg klindamicina u obliku klindamicinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Klindamicin-MIP filmom obložene tablete od 300 mg

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

Klindamicin-MIP filmom obložene tablete od 600 mg

Bijele, duguljaste filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na obje strane tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klindamicin je namijenjen liječenju teških infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klindamicin kod kojih primjena drugih, manje toksičnih antibiotika nije primjerena:

- infekcije dišnih puteva
- infekcije kože i mekih tkiva
- infekcije kostiju i zglobova
- infekcije male zdjelice
- sepse
- intraabdominalne infekcije, uključujući peritonitis i abdominalne apscese uz istodobnu primjenu antibiotika s izraženim djelovanjem protiv gram-negativnih aerobnih uzročnika
- teške infekcije (izuzev cerebrospinalnih) uzrokovane gram-pozitivnim mikroorganizmima, posebice one uzrokovane stafilokokima, streptokokima (uz izuzetak *E. faecalis*) i pneumokokima.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje i način primjene se trebaju odrediti na temelju ozbiljnosti infekcije, stanja bolesnika i osjetljivosti mikroorganizma koji uzrokuje bolest.

Klindamicin-MIP 300 mg filmom obložene tablete

U ovisnosti o mjestu i težini infekcije odrasli i adolescenti stariji od 14 godina dnevno uzimaju 0,6 do 1,8 g klindamicina. Dnevna doza se dijeli na četiri pojedinačne doze. Dakle, dnevno se uzima 2 do 6 Klindamicin-MIP 300 mg filmom obloženih tableta (što odgovara 0,6 do 1,8 g klindamicina).

Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete

U ovisnosti o mjestu i težini infekcije odrasli i adolescenti stariji od 14 godina dnevno uzimaju 0,6 do 1,8 g klindamicina. Dnevna doza se u pravilu dijeli na 3 pojedinačne doze. Pri srednje teškim infekcijama i osjetljivim uzročnicima (posebice streptokokima i *Bacterioides fragilis*) moguća je i podjela u dvije pojedinačne doze. Kod prisutnosti *Staphylococcus aureus* preporuča se uzimanje lijeka u tri doze. U tom slučaju se, dakle, dnevno uzimaju 2-3 Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete.

Djeca (starija od 1 mjeseca)

Klindamicin filmom obložene tablete su primjerene samo za djecu koja ih mogu progutati. U ovisnosti o težini infekcije, djeca dobivaju 8-25 mg klindamicina/kg tjelesne težine podijeljeno u 3-4 pojedinačne doze.

Klindamicin treba dozirati ovisno o ukupnoj tjelesnoj težini, bez obzira na pretilost.

Stariji bolesnici: Može biti potrebno smanjenje doze klindamicina u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega zbog produljenja poluvremena lijeka u serumu.

Doziranje i duljina primjene za određene indikacije

Liječenje upalnih bolesti zdjelice

Bolničko liječenje upalnih procesa male zdjelice kod žena odrasle dobi (između ostalog i salpingitisa): klindamicinfosfat intravenski 900 mg svakih 8 sati u kombinaciji s odgovarajućim antibiotikom koji djeluje na gram-negativne uzročnike (npr. gentamicin 2 mg/kg u početnoj dozi, a zatim 1,5 mg/kg svakih 8 sati) kod bolesnika s urednom funkcijom bubrega. Ova kombinacija se primjenjuje tijekom najmanje 4 dana. Nakon što je uočeno kliničko poboljšanje, liječenje je potrebno nastaviti još 2 dana. Potom se može prijeći na klindamicinhidroklorid (kapsule) 1800 mg dnevno podijeljeno u više doza, uz ukupno trajanje liječenja od 10 do 14 dana.

Doziranje kod poremećene funkcije bubrega i jetre (vidjeti dio 5.2)

Dozu nije potrebno prilagođavati kod bolesnika s blagim do umjereno teškim poremećajem funkcije bubrega. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite u uklanjanju klindamicina iz seruma.

Kod bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije jetre uočeno je produljenje poluvremena klindamicina. Primjenjivanjem klindamicina u vremenskim razmacima od 8 sati rijetko može doći do njegove akumulacije. Stoga se smatra da nije neophodno smanjivanje doze.

U slučajevima teških poremećaja funkcija bubrega i jetre preporučuje se kontrola koncentracije u krvi.

Način primjene

Kako bi se izbjegla moguća iritacija jednjaka, Klindamicin-MIP filmom obložene tablete uzimaju se nesažvakane s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode).

4.3. Kontraindikacije

Klindamicin-MIP je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na klindamicin, linkomicin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- koji istodobno primaju eritromicin (vidjeti dio 4.5)
- koji u povijesti bolesti imaju upalne bolesti crijeva ili kolitis povezan s primjenom antibiotika.

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.). Teške alergijske reakcije mogu se javiti odmah nakon prve primjene. U tom slučaju, liječenje ovim lijekom treba odmah obustaviti i poduzeti uobičajene hitne mjere.

Kao i kod svih ostalih antibiotika, u slučajevima teških infekcija potrebno je *in vitro* ispitati osjetljivost uzročnika.

Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru kolona dovodeći do pretjeranog rasta bakterije *Clostridium difficile*. To je opisano kod primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući klindamicin. Bakterija *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". Prekomjerno stvaranje toksina koje proizvode sojevi *Clostridium difficile* mogu dovesti do morbiditeta i mortaliteta, a budući da ove infekcije mogu biti neosjetljive na antimikrobnu terapiju, kolektomija može biti neophodna. Na CDAD treba posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi proljev nakon primjene antibiotika. To može napredovati do kolitisa, uključujući pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.8) koji može varirati od blagog do fatalnog kolitisa. Nužno je pažljivo uzeti detaljnu anamnezu budući ima izvješća da se CDAD javlja čak 2 i više mjeseca nakon primjene ili uzimanja antimikrobnih lijekova. Klinička slika kolitisa varira od blagog vodenastog proljeva do teškog dugotrajnog proljeva, leukocitoze, povišene temperature i jakih grčeva u trbuhu koji mogu biti praćeni pojavom krvi i sluzi u stolici. Ovi potonji simptomi mogu uznapredovati do peritonitisa, šoka i toksičnog megakolona i mogu imati fatalan ishod.

Preporučuje se obratiti posebnu pozornost svakoj pojavi proljeva u razdoblju od 2 - 3 tjedna nakon liječenja. Ako se sumnja na proljev ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, ili je on potvrđen, liječenje antibakterijskim lijekovima, uključujući klindamicin, potrebno je odmah prekinuti i poduzeti prikladne terapijske mjere. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku kontraindicirani su u ovoj situaciji. Liječenje kolitisa je specifično, npr. primjenom vankomicina (peroralno, 125 do 250 mg šest puta dnevno tijekom 7 - 10 dana) uz istodobnu nadoknadu tekućine, elektrolita i proteina. Potrebno je izbjegavati lijekove koji usporavaju peristaltiku crijeva.

Kolitis i proljev povezani s primjenom antibiotika pojavljuju se češće i težeg su oblika kod oslabljenih i/ili starijih bolesnika (> 60 godina).

Budući da se klindamicin ne prelazi u dovoljnoj mjeri u cerebrospinalni likvor, ne smije se primjenjivati u liječenju meningitisa.

Kod produljenog liječenja klindamicinom, potrebno je nadzirati funkciju 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).

Primjena klindamicina može dovesti do prekomjernog rasta rezistentnih organizama, posebice gljivica.

U određenim okolnostima, liječenje klindamicinom može biti alternativa za bolesnike preosjetljive (alergične) na penicilin. Nema podataka o unakrsnoj alergiji između penicilina i klindamicina te se na temelju strukturalne razlike među djelatnim tvarima takvo što i ne očekuje. Međutim, u pojedinim slučajevima razvila se anafilaksija na klindamicin kod bolesnika alergičnih na penicilin.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre koji su praćeni i izraženim metaboličkim poremećajima, klindamicin treba primjenjivati uz krajnji oprez; ako se radi o stanjima koja zahtijevaju primjenu visokih doza, potrebno je odrediti koncentraciju klindamicina u serumu (vidjeti dio 4.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pokazalo se da klindamicin posjeduje svojstva neuromuskularnog blokatora, što može pojačati aktivnost drugih neuromuskularnih blokatora. Zbog toga se klindamicin mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe neuromuskularnim blokatorima. Uočeno je postojanje *in vitro* antagonizma između klindamicina i eritromicina. Zbog mogućeg kliničkog značaja ove interakcije, ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.3).

Makrolidi mogu inducirati rezistenciju na klindamicin kod određenih sojeva rezistentnih na makrolide, stoga se klindamicin u tim slučajevima ne smije primjenjivati sa makrolidima. 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.

Antagonisti Vitamina K

Povišene vrijednosti testova koagulacije (PV/INR) i/ili povećano krvarenje, prijavljeni su u bolesnika liječenih klindamicinom u kombinaciji s antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom i fluindionom). Testove koagulacije je, stoga, potrebno učestalo provoditi u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene klindamicina tijekom trudnoće. Ispitivanja oralne i subkutane reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića, nisu pokazala smanjenu plodnost ili štetan utjecaj na fetus povezanog s klindamicinom, osim pri dozama koje su uzrokovale toksičnost za ženku.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu se uvijek koristiti za procjenu odgovora u ljudi.

Klindamicin prolazi placentarnu barijeru. Nakon primjene višestrukih doza, koncentracije u amnionskoj tekućini bile su približno 30% od izmjerene koncentracije u majčinoj krvi.

U kliničkim ispitivanjima s trudnicama, sistemska primjena klindamicina tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije bila povezana s povećanom učestalošću kongenitalnih malformacija. Nema prikladnih niti dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Klindamicin-MIP se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako je neophodno.

Dojenje

Zabilježena je pojava peroralno i parenteralno primijenjenog klindamicina u majčinom mlijeku u rasponu koncentracija od 0,7 do 3,8 µg/mL.

Klindamicin može imati štetan učinak na gastrointestinalnu floru dojenčeta i uzrokovati pojavu proljeva, krvi u stolici ili osipa. Peroralna ili intravenska primjena klindamicina u dojilje, ako je neophodna, nije razlog za prekid dojenja, ali može se dati prednost zamjenskom lijeku. Potrebno je razmotriti korist dojenja za razvoj i zdravlje dojenčeta u odnosu na kliničku potrebu majke za primjenom klindamicina, kao i sve moguće štetne učinke koje na dojenče može imati primjena klindamicina ili osnovna bolest majke.

Plodnost

Ispitivanja utjecaja na plodnost u štakora, uz primjenu oralnih doza klindamicina, ne ukazuju na učinke na plodnost ili sposobnost parenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema klasama organskih sustava prema MedDRA-i.

U donjoj tablici navedene su nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u skladu s klasifikacijom organskih sustava unutar skupine učestalosti. Skupine učestalosti pojavljivanja definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10.000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		pseudomembranozni kolitis #				kolitis uzrokovan bakterijom clostridium difficile, vaginalna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava						agranulocitoza leukopenija neutropenija trombocitopenija eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava						anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija, anafilaktička reakcija, preosjetljivost, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji živčanog sustava						disgeuzija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, proljev	mučnina povraćanje			ezofagealni ulkus, ezofagitis
Poremećaji jetre i žuči						žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						akutno oštećenje bubrega #
Poremećaji			Makulopapu-			toksična epidermalna

kože i potkožnog tkiva			larni osip, urtikarija			nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP), angioedem, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis bulozni ili vezikulobulozni dermatitis, osip nalik na morbile, svrbež, vaginitis
Pretrage		poremećene vrijednosti pretraga funkcije jetre				

Vidjeti dio 4.4.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja nisu prijavljeni posebni toksični učinci. Nisu opisani slučajevi predoziranja visokim dozama. Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi kao što su bol u abdomenu, ezofagitis, mučnina, povraćanje i proljev. Ne postoji specifični antidot. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite u uklanjanju klindamicina iz seruma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, linkozamidi,
ATK oznaka: J01FF01

Mehanizam djelovanja

Klindamicin ili 7-(S)-linkomicinklorid je polusintetski antibiotik iz skupine linkomicina, s pretežito bakteriostatskim učinkom na gram-pozitivne aerobne, kao i na jednak broj anaerobnih bakterija. Klindamicin se veže na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma i na taj način blokira rani stadij sinteze bakterijskih proteina. Učinak mu je pretežito bakteriostatski, ali u visokim koncentracijama može imati i baktericidno djelovanje na osjetljive mikroorganizme.

Farmakodinamički učinci

Djelotvornost je povezana s vremenskim razdobljem tijekom kojeg je razina lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogen (%T/MIK).

Rezistencija

Rezistencija na klindamicin najčešće je uzrokovana mutacijama na mjestu vezanja antibiotika na rRNA ili metilacijom određenih nukleotida u 23S RNA podjedinici ribosoma 50S. Ove promjene mogu odrediti in vitro križnu rezistenciju na makrolide i streptogramine B (fenotip MLS_B). Rezistencija je ponekad uzrokovana promjenama u ribosomskim proteinima. Rezistencija na klindamicin može biti inducibilna u prisutnosti makrolida u izolatima bakterija rezistentnih na

makrolide. Inducibilna rezistencija može se dokazati disk-testom (test D-zone) ili u bujonu. Među mehanizme rezistencije koji se manje često susreću spadaju modifikacija antibiotika i aktivni efluks. Između klindamicina i linkomicina postoji potpuna križna rezistencija. Kao što je slučaj s mnogim antibioticima, incidencija rezistencije varira ovisno o vrsti bakterija i geografskom području. Incidencija rezistencije na klindamicin veća je među izolatima stafilokoka rezistentnih na meticilin i izolatima pneumokoka rezistentnih na penicilin nego među organizmima osjetljivim na ove lijekove.

Granične vrijednosti

Navedene granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *Minimum inhibitory concentration*, MIC) određene su prema opće prihvaćenim smjernicama Europskog Povjerenstva za antimikrobno ispitivanje (engl. *European Committee for Antimicrobial Testing*, EUCAST).

Granične vrijednosti EUCAST-a navedene su u nastavku.

EUCAST-ovi interpretativni kriteriji osjetljivosti za klindamicin:

Microorganizmi	Granične vrijednosti MIK-a (mg/l)		Granične vrijednosti promjera zona (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,5	22	19
<i>Streptokok</i> Grupe A, B, C i G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Streptokoki grupe viridans</i>	0,5	0,5	19	19
Gram-negativni anaerobi	4	4	NP	NP
Gram-pozitivni anaerobi	4	4	NP	NP
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5	20	20

^aSadržaj diska 2 µg klindamicina

NP = nije primjenjivo; S = osjetljiv; R = rezistentan

EUCAST-ovi rasponi kontrole kvalitete za MIK i određivanja zone diska navedeni su u tablici ispod.

EUCAST-ovi prihvatljivi rasponi kontrole kvalitete za klindamicin za primjenu pri potvrđivanju rezultata testa osjetljivosti

Soj za kontrolu kvalitete	Raspon minimalne inhibitorne koncentracije (µg/ml)	Raspon difuzije na disku (promjeri zona u mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06-0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03-0,125	22-28

Osjetljivost

Osjetljivost organizama na klindamicin bazira se na *in vitro* osjetljivosti i koncentraciji u plazmi nakon systemske terapije. S lokalnom primjenom veće vršne koncentracije nego u plazmi se postižu. Međutim, nije poznato u kojoj mjeri i kako se mijenja kinetika i djelotvornost lijeka nakon lokalne primjene.

Prevalencija rezistencije varira geografski i vremenski. Vrlo su poželjni podaci o lokalnoj rezistenciji, posebice u slučajevima kada se radi o liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti stručni savjet, posebice kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je primjena lijeka kod određenih tipova infekcija upitna.

Kategorija
Uobičajeno osjetljivi mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentni sojevi)

Streptococcus pneumoniae (sojevi osjetljivi na penicilin samo)
Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae

Gram-pozitivni aerobi koji formiraju spore:
Bacillus spp. (uključujući *B.anthraxis*)

Anaerobi:
Bacteroides spp. (osim *B.fragilis*)
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.
Propionibacterium acnes

Drugi mikroorganizmi
Chlamydia trachomatis

Umjereno osjetljivi mikroorganizmi (razvoj stečene rezistencije)

Gram-pozitivni aerobi
Koagulaza negativni stafilokoki (osim meticilin rezistentnih sojeva)
Staphylococcus aureus (methicillin rezistentni sojevi)
Streptococcus pneumoniae (osim sojeva osjetljivih na penicilin)

Gram-negativni aerobi:
Moraxella catarrhalis

Gram-negativni anaerobi:
Bacteroides fragilis

Rezistentni organizmi

Gram-pozitivni aerobi:
Koagulaza negativni stafilokoki (meticilin rezistentni sojevi)
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Gram-negativni aerobi:
Haemophilus influenzae

Anaerobi:
Clostridium difficile

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ispitivanja razine klindamicina u serumu primjenom peroralne doze od 150 mg u 24 normalna odrasla dobrovoljca pokazala su da se klindamicina brzo apsorbira nakon peroralne primjene.

Primjenom oralne doze od 150 mg, kod odraslih se nakon 45 minuta postiže vršna koncentracija u serumu od 2,5 µg/ml. Koncentracija u serumu 3 sata nakon primjene iznosila je 1,5 µg/ml, a nakon 6 sati 0,7 µg/ml. Apsorpcija nakon peroralne primjene je približno 90%, te istodobno uzimanje hrane ne mijenja značajno koncentraciju u serumu, no razine u serumu se jedinstvene i razlikuju se od osobe do osobe i od doze do doze.

Distribucija

Stupanj vezanja na proteine je između 40 % i 90 %. Akumulacija nije uočena nakon peroralne primjene. Klindamicin lako prelazi u većinu tjelesnih tekućina i tkiva. U koštanom tkivu postiže koncentraciju od oko 40 % (20 – 75 %) od serumske, u majčinom mlijeku 50 – 100 %, u sinovijalnoj tekućini 50 %, u sputumu 30 – 75 %, u peritonealnoj tekućini 50 %, u fetalnoj krvi 40 %, u gnoju 30 %, u pleuralnoj tekućini 50 – 90 %. Klindamicin se ne prelazi u cerebrospinalnu tekućinu, čak ni u slučaju meningitisa.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja na ljudskoj jetri i crijevnim mikrosomima pokazala su da se klindamicin uglavnom oksidira putem CYP3A4, uz manje sudjelovanje CYP3A5 te da tako nastaje klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin.

Poluživot klindamicina iznosi približno 1½ - 3½ sata. Nešto je produljen kod bolesnika s izrazito smanjenom funkcijom jetre i bubrega. Kod bolesnika s umjerenim ili umjereno teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega, doziranje nije potrebno prilagođavati.

Klindamicin se relativno brzo metabolizira.

Eliminacija

Urinom se izlučuje 10 – 20 %, a u stolici 4 % u mikrobiološki aktivnom obliku. Ostatak se izlučuje u obliku biološki inaktivnih metabolita.

Izlučivanje se većim dijelom odvija putem žuči i stolice.

Stariji bolesnici

Nakon peroralne primjene klindamicina, poluvrijeme eliminacije je povišeno na približno 4.0 sata (raspon od 3.4 – 5.1 sati) u usporedbi s 3.2 sata (raspon 2.1 – 4.2 h) u mlađih odraslih osoba. Zbog toga može biti potrebno smanjenje doze klindamicina u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Pretili pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do manje od 18 godina i pretila odrasle osobe u dobi od 18 do 20 godina

Analiza farmakokinetičkih podataka u pretilih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina i pretilih odraslih osoba u dobi od 18 do 20 godina pokazala je da su klirens klindamicina i volumen distribucije, normalizirani ukupnom tjelesnom težinom, usporedivi bez obzira na pretilost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinak na plodnost:

Ispitivanja utjecaja na plodnost na štakorima uz primjenu oralnih doza klindamicina u rasponu od 300 mg/kg/dnevno nisu dokazale poremećaj plodnosti ili štetnost na fetus.

Genotoksičnost:

Klindamicin nije bio genotoksičan kad se evaluirao *in vivo* u testiranjima mikrojezgre u štakora i kod Ames testa.

Kancerogeni potencijal:

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična

manitol
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica:

Butilmetakrilat/2-dimetilaminoetilmetakrilat/metilmetakrilat kopolimer (1:2:1) (Eudragit E12,5)
talk
titanijev dioksid (E 171)
magnezijev stearat
Makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Klindamicin-MIP 300 mg filmom obložene tablete:

16 (2x8) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru.

Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete:

6 (1x6) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru (samo besplatni uzorak)

16 (2x8) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru

32 (4x8) filmom obložene tablete u PVC/Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.
Nakon isteka roka valjanosti lijek se ne smije više primjenjivati.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MIP Pharma Croatia d.o.o.
Mihanovićeve 14
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Klindamicin-MIP 300 mg filmom obložene tablete: HR-H-655195513
Klindamicin-MIP 600 mg filmom obložene tablete: HR-H-098047317

9.DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.04.2010./25.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. listopad 2022.