

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klimicin 150 mg/ml raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/**koncentrata** za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg klindamicina v obliki klindamicinfosfata.

2 ml raztopine za injiciranje/**koncentrata** za raztopino za infundiranje (1 ampula) vsebuje 356,46 mg klindamicinfosfata, kar ustreza 300 mg klindamicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: benzilalkohol, natrijev hidroksid.

1 ampula vsebuje 18 mg benzilalkohola in 15,06 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/**koncentrat** za raztopino za infundiranje.

Skoraj brezbarvna do rahlo rumenkasta, bistra raztopina, praktično brez vidnih tujih delcev s pH 5,5 do 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Parenteralno dani klindamicin je namenjen zdravljenju okužb, ki jih povzročajo zanj občutljive bakterije. Z njim zdravimo:

- okužbe obzobnih tkiv (periodontitis, odontogeni absces),
- okužbe zgornjih (tonzilitis, faringitis, sinuzitis, otitis media, škrlatinka) in spodnjih dihal (bronhitis, pljučnica, empiem, pljučni absces),
- okužbe kože in mehkih tkiv (akne, furunkel, celulitis, impetigo, erizipel, paronihija, okužene rane, abscesi),
- akutni in kronični osteomielitis, septični artritis,
- bakteriemije (predvsem anaerobne),
- intraabdominalne okužbe (peritonitis, absces) – v kombinaciji z antibiotikom, ki deluje na po Gramu negativne bakterije,
- okužbe v ginekologiji (endometritis, parametritis, salpingitis, tuboovarialni absces, pooperativne okužbe) – v kombinaciji z antibiotikom, ki deluje na po Gramu negativne bakterije,

- cerebralna toksoplazmoza pri bolnikih z AIDS-om – v kombinaciji s pirimetaminom,
- pljučnica povzročena s *Pneumocystis jiroveci* pri bolnikih z AIDS-om – v kombinaciji s primakinom,
- alternativno zdravljenje malarije, ki jo povzroča *Plasmodium falciparum* – v kombinaciji s kininom.

Klindamicin lahko uporabljamo preventivno pred kirurškimi posegi v ustni in trebušni votlini.

Klindamicin ne more prehajati v centralni živčni sistem v terapevtsko učinkovitih količinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Odmerke dajemo intramuskularno ali intravensko v počasni infuziji. Pred intravensko uporabo je potrebno raztopino zdravila razredčiti, infuzija pa mora trajati vsaj 10 do 60 minut (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen dnevni odmerek zdravila Klimicin za srednje hude okužbe je 600 mg do 1200 mg na dan, razdeljen v 2, 3 ali 4 enake odmerke.

Pri hudo potekajočih okužbah je priporočen odmerek 1200 mg do 2700 mg na dan razdeljen v 2, 3 ali 4 enake odmerke. Pri smrtno nevarnih okužbah lahko intravenski odmerek povečamo do največ 4800 mg na dan.

Posamezen intramuskularni odmerek ne sme presegati 600 mg, posamezen odmerek v enkratni infuziji pa ne sme presegati 1200 mg.

Priporočen odmerek pri bolnikih z malarijo je 20 mg/kg/dan najmanj 5 dni.

Pri okužbah z β -hemolitičnimi streptokoki je potrebno najmanj 10-dnevno zdravljenje, da se zmanjša možnost nastanka poznih zapletov, t.j. revmatične vročice in glomerulonefritisa ter ponovne okužbe.

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od 1 meseca do 16 let: priporočen odmerek je 20 do 40 mg/kg/dan, razdeljen v 3 ali 4 enake odmerke.

Največji dnevni odmerek je 40 mg/kg telesne mase.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Odmerkov ni potrebno spreminjati, razen pri bolnikih s popolno ledvično odpovedjo, ki jim damo polovico običajnega odmerka. Pri bolnikih na hemodializi, peritonealni dializi ali hemofiltraciji odmerka ni potrebno spreminjati (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro

Odmerek je potrebno prilagoditi glede na izmerjene serumske koncentracije zdravila (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na klindamicin, linkomicin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Klomicin raztopina za injiciranje/**koncentrat** za raztopino za infundiranje se ne sme dati:

- nedonošenčkom ali
- novorojenčkom, zaradi vsebnosti benzilalkohola (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo predpisujemo previdno bolnikom z alergijami v anamnezi (atopikom). Pri dlje časa trajajočem zdravljenju, pa tudi pri dojenčkih, je treba opraviti teste delovanja jeter in ledvic ter spremljati krvno sliko.

Pri dolgotrajnem zdravljenju lahko pride do superinfekcije z odpornimi mikroorganizmi.

Bolnikom z boleznimi prebavil (celiakijo, jejunalno divertikulozo, Crohnovo boleznijo), zlasti pa s kolitisom v anamnezi, predpisujemo zdravilo previdno, ker je absorpcija klindamicina pri njih večja. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z AIDS-om, pri katerih so ugotovili večjo biološko uporabnost klindamicina.

Zdravljenje z antibakterijskimi zdravili spreminja normalno floro debelega črevesa, kar vodi do razrasta *Clostridium difficile*. O tem so poročali pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno s klindamicinom. *Clostridium difficile* proizvaja toksine A in B, ki prispevajo k pojavu driske (CDAD = *Clostridium difficile* associated diarrhea), in je glavni vzrok za z antibiotiki povzročen kolitis.

Pomembno je, da se upošteva diagnozo CDAD pri bolnikih, pri katerih se driska pojavi zaradi uporabe protimikrobnih zdravil. Ta lahko napreduje v kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.8), ki je lahko blag ali usoden. Ob sumu ali potrditvi z antibiotiki povzročene driske ali z antibiotiki povzročene kolitisa, je treba stalno zdravljenje z antibakterijskimi zdravili, vključno s klindamicinom, prekiniti in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takih primerih kontraindicirana.

Klindamicin ni primeren za zdravljenje meningealnih okužb, ker slabo prodira v likvor.

Redko so poročali o akutni okvari ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, ki imajo obstoječo motnjo delovanja ledvic ali sočasno jemljejo

nefrotoksična zdravila, je treba razmisliti o spremljanju delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8).

Le pri bolnikih s popolno ledvično odpovedjo je potrebno zmanjšati odmerek klindamicina (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z boleznimi jeter med zdravljenjem s klindamicinom niso opazili kliničnega poslabšanja, vseeno pa se priporoča nadzorovanje koncentracije jetrnih encimov in koncentracije klindamicina (glejte poglavje 4.2).

Klindamicinfosfata se ne sme injicirati intravensko nerazredčeno v bolusu, ampak naj infuzija traja vsaj 10 - 60 minut. Prehitro intravensko dajanje klindamicina lahko povzroči ventrikularno aritmijo in srčni zastoj.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je absorpcija klindamicina po intramuskularni injekciji zmanjšana, zato moramo redno kontrolirati uspeh zdravljenja.

Uporaba klindamicinfosfata lahko povzroči razraščanje neobčutljivih organizmov, zlasti kvasovk.

To zdravilo vsebuje 18 mg benzilalkohola na ampulo (2 ml). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih. Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom lovljenja sape«). Zdravilo ni primerno za novorojenčke (do 4. tedna starosti), razen če menite, da je to nujno potrebno. Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Pri majhnih otrocih (do 3. leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če menite, da je to nujno potrebno.

Zdravilo ni primerno za doječe matere in nosečnice, razen če menite, da je to nujno potrebno. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v telesu in povzročijo neželeni učinek, imenovan »metabolična acidoza«.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

Če se to zdravilo uporablja v skladu z navodili za odmerjanje, lahko z največjim dnevним odmerkom (2700 mg) odrasli bolniki prejmejo do 162 mg benzilalkohola, otroci pa 2,4 mg benzilalkohola na kg telesne mase.

To zdravilo vsebuje 15 mg natrija na ampulo (2 ml). To je manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Če se to zdravilo uporablja v skladu z navodili za odmerjanje, lahko z največjim dnevним odmerkom (2700 mg) odrasli bolniki prejmejo do 136 mg natrija, otroci pa 2 mg natrija na kg telesne mase. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovano količino natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klindamicin v obliki injekcije je pokazal vpliv na živčno-mišične zaviralne lastnosti živčno-mišičnega prenosa. Zaradi tega, ga je treba pri bolnikih, ki prejemajo taka zdravila, uporabljati previdno.

Sočasno uporabo klindamicina in *makrolidov* ali *kloramfenikola* odsvetujejo, ker delujejo na enak način – tekmujejo za isto vezavno mesto na ribosomu, zato je njihov *in vitro* učinek antagonističen.

Sočasno dajanje *protiperistaltičnih zdravil* zvečuje nevarnost nastanka psevdomembranskega kolitisa, ker se na ta način lahko poveča absorpcija toksina, ki ga izloča *Clostridium difficile*.

Klindamicin deluje sinergistično s *primakinom*, *kininom*, *pirimetaminom* in nekaterimi drugimi antibiotiki, ki delujejo na Gram-negativne bakterije.

Obstaja navzkrižna odpornost patogenov nasproti klindamicinu in *linkomicinu*.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so se zdravili s klindamicinom v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom ali fluindionom), so poročali o povišanih vrednostih koagulacijskih testov (PT/INR) in/ali pojavu krvavitev. Zaradi tega je pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K, treba pogosto spremljati vrednosti koagulacijskih testov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije o peroralnem ali subkutanem vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale nobenih znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivih učinkov na plod zaradi klindamicina, razen pri odmerkih, ki povzročajo toksičnost pri materah. Študije razmnoževanja pri živalih niso vedno prenosljive na ljudi.

Klindamicin prehaja preko placentе. Po večkratnih odmerkih so bile koncentracije v amnijski tekočini približno 30 % koncentracije v krvi pri materah.

Benzilalkohol lahko prehaja skozi placento (glejte poglavje 4.3 in 6.1).

V kliničnih preskušanjih z nosečnicami, sistemska uporaba klindamicina v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni bila povezana z večjo pogostnostjo prirojenih anomalij. Ni zadostnih podatkov in dobro nadziranih študij pri nosečnicah v prvem trimesečju nosečnosti.

Klindamicin je treba uporabljati med nosečnostjo le, če je nujno potrebno.

Dojenje

Po peroralni in parenteralni uporabi klindamicina, so poročali o njegovi prisotnosti v materinem mleku v razponu od 0,7 do 3,8 µg/ml. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, doječe matere ne smejo prejemati klindamicina.

Plodnost

Študije plodnosti na podganah, zdravljenih s peroralnim klindamicinom niso pokazale učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klindamicin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja tabela navaja neželene učinke, ugotovljene na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in nadzora po prihodu zdravila na trg po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so opredeljeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravljenje je treba takoj ustaviti, če se pojavijo znaki anafilaktičnih reakcij, hude kožne spremembe, psevdomembranski kolitis ali kardiopulmonalni zastoj.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni						vaginalna okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			granulocitopenija, anemija se pojavi predvsem pri bolnikih, pri katerih se razvije psevdomembranski kolitis			agranulocitoza, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot kožni izpuščaji različnih vrst			zvišana telesna temperatura		anafilaktične reakcije, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskim simptomom (DRESS)
Bolezni živčevja	agevzija		disgevzija, živčno-mišična blokada			
Srčne bolezni			kardio-respiratorni zastoj ¹ , hipotenzija ¹			
Žilne bolezni		tromboflebitis				

Bolezni prebavil		psevdomembranski kolitis [#]	diareja, navzea			abdominalna bolečina, bruhanje anoreksija, napenjanje, vetrovi, ezofagitis in razjede v požiralniku, vnetje ustne sluznice
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter			prehoden hepatitis s holestatsko zlatenico	zlatenica
Bolezni kože in podkožja		makulopapulozni izpuščaji	multiformni eritem, pruritus, urtikarija			toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), ekfoliativni dermatitis, bulozni dermatitis, ošpicam podoben izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					poliartritis	
Bolezni sečil						akutna okvara ledvic [#]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina in tromboza po intravenski uporabi	bolečine, induracije in sterilni abscesi na mestu injiciranja po intramuskularni uporabi			lokalno draženje na mestu injiciranja
Preiskave		blago in prehodno povečanje ravni serumskih transaminaz				

¹ Po prehitrem intravenskem dajanju (glejte poglavje 4.4).

[#] Glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja pri ljudeh.
Zdravljenje je simptomatsko. Hemodializa in peritonealna dializa nista učinkoviti pri odstranjevanju klindamicina iz seruma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Makrolidi, linkozamidi in streptogramini, piranozidni antibiotiki (linkozamidi);
Oznaka ATC: J01FF01

Klindamicin je linkozamidni antibiotik, ki deluje pretežno bakteriostatično. Deluje lahko tudi baktericidno, kar pa je odvisno od koncentracije zdravila na mestu okužbe in občutljivosti povzročitelja.

Klindamicin deluje tako, da zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Veže se na 50S podenoto bakterijskega ribosoma in z oviranjem transpeptidacije zavre iniciacijo peptidne verige. Tudi makrolidni antibiotiki in kloramfenikol delujejo na enak način. Zaradi tekmovanja za isto mesto vezave je njihov *in vitro* učinek antagonističen, zato istočasno uporabo teh antibiotikov odsvetujejo. Posledice zaviranja sinteze beljakovin so sprememba sestave bakterijske celične stene, zmanjšana sposobnost pritrjevanja bakterij na celice gostitelja, zmanjšano sproščanje stafilokoknih toksinov in β -laktamaz.

Poleg vpliva na sintezo beljakovin pa klindamicin pospešuje tudi opsonizacijo, vezavo komplementa, fagocitozo in znotrajcelično uničevanje bakterij. Zaradi dolgotrajne vezave na ribosome ima klindamicin tudi dolgotrajen postantibiotski učinek.

Glavni mehanizem bakterijske odpornosti na klindamicin je sprememba vezavnega mesta na ribosomih, ki je lahko konstitutivna ali inducibilna. Redka je prisotnost encimov za razgradnjo klindamicina, manjši privzem klindamicina v bakterijsko celico pa je manj verjeten.

Obstaja navzkrižna odpornost patogenov nasproti klindamicinu in linkomicinu.

Klindamicin je učinkovit antibiotik za zdravljenje številnih okužb, ki jih povzročajo po Gramu pozitivne aerobne in anaerobne bakterije in Gram-negativni anaerobi. Tako je klindamicin eden najbolj učinkovitih antibiotikov za zdravljenje okužb, ki jih povzroča *Bacteroides fragilis*. Na po Gramu negativne aerobne bakterije ne deluje.

Bakterije, ki so običajno občutljive na klindamicin: Streptokoki skupine A (*Streptococcus pyogenes*), B (*Streptococcus agalactiae*), C in G, *Streptococcus*

bovis, mikroaerofilni streptokoki, pnevmokoki, zeleneči streptokoki, stafilokoki (razen za meticilin odporen *Staphylococcus aureus* – MRSA), *Corynebacterium diptheriae*, *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 občutljiva).

Bakterije, ki so običajno odporne proti klindamicinu: 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*, enterobakterije, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter coli*, *Helicobacter pylori*.

Bakterije, ki so lahko občutljive ali odporne proti klindamicinu: *Clostridium difficile*, *Bacteroides gracilis*, *Flavobacterium* spp.

Klindamicin deluje tudi na nekatere **praživali**, kot so *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* in *Babesia* spp. in **atipično glivo** *Pneumocystis jiroveci* v kombinaciji s primakinom.

Občutljive aerobne bakterije imajo MIK $\leq 0,5$ mg/l (*Streptococcus* spp. $\leq 0,25$ mg/l), srednje občutljive so bakterije z MIK med 1 in 2 mg/l (*Streptococcus* spp. 0,5 mg/l) in odporne tiste z MIK ≥ 4 mg/l (*Streptococcus* spp. ≥ 1 mg/l). Večina občutljivih anaerobnih in mikroaerofilnih bakterij ima MIK med 0,1 in 4 mg/l.

Pogostnost pojavljanja odpornosti se pri izbranih vrstah lahko razlikuje glede na zemljepisni položaj in čas, lokalni podatki glede odpornosti pa so zaželeni predvsem takrat, ko gre za zdravljenje hudih okužb. Če je potrebno, si je treba prizadevati za pridobitev izvedenskega nasveta, kadar je lokalna pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klindamicinfosfat je biološko neaktiven, *in vivo* hitro hidrolizira v aktivni klindamicin. Biološka uporabnost klindamicina iz klindamicinfosfata je večja od 75 %.

Po **intramuskularnem** odmerjanju klindamicina je pri odraslih njegova največja serumska koncentracija dosežena po 2,5 do 3 urah, pri otrocih pa po 1 uri. Po intramuskularnem dajanju 300 mg klindamicina je njegova serumska koncentracija po 2,5 urah 4,9 mg/l in po 8 urah 2,8 mg/l. Po odmerku 600 mg/12 h je največja koncentracija 9,0 mg/l. Pri otrocih je z enkratnim odmerkom od 3 do 5 mg/kg dosežena največja serumska koncentracija 4 mg/l.

Izmerjene največje serumske koncentracije klindamicina po **intravenskem** odmerjanju se zelo razlikujejo. Po odmerjanju 600 mg oziroma 300 mg je koncentracija 6 do 29 mg/l oziroma 2,6 do 26 mg/l. Pri novorojenčkih je po dajanju 5 mg/kg telesne mase 3-do 4-krat dnevno v obliki 30 minutne infuzije največja

serumska koncentracija znašala 10,92 mg/l in 10,45 mg/l. Pri dojenčkih je bila največja serumska koncentracija klindamicina po največjem odmerku 12,69 mg/l. Pri odraslih prostovoljnih po odmerku 600 mg/6 h, 600 mg/8 h in 900 mg/8 h dosežemo v serumu koncentracijo 10,9, 10,8 in 14,1 mg klindamicina na mililiter. Po intravenskem dajanju klindamicina otrokom v odmerku 5 do 7 mg/kg dosežemo serumsko koncentracijo 10 mg/l.

Terapevtske koncentracije dosežemo pri odraslih, če dajemo klindamicin vsakih 8 do 12 ur in pri otrocih vsaki 6 do 8 ur. Stalno terapevtsko koncentracijo dosežemo tudi s kontinuirano i.v. infuzijo klindamicina.

Po **intraperitonealnem** odmerjanju 2 l tekočine s koncentracijo klindamicina 300 mg/l je povprečna serumska koncentracija klindamicina po 5 izpiranjih 5,8 mg/l. Po enkratnem intraperitonealnem odmerjanju 2 l tekočine s koncentracijo klindamicina 300 mg/ml in nato 4 izpiranjih z 2 l tekočine s koncentracijo klindamicina 30 mg/l je povprečna serumska koncentracija klindamicina 1,6 mg/l.

Porazdelitev

Klindamicin dobro prehaja v tkiva in tkivne tekočine, kjer doseže terapevtske koncentracije. Ne prehaja pa v osrednje živčevje niti skozi vnete ovojnice niti skozi okvarjeno krvno-možgansko bariero. Koncentracije v slini in v tkivni tekočini gingive so podobne kot v serumu. Terapevtsko zadovoljive so tudi koncentracije v bronhialnem izločku. V žolču je količina klindamicina 2- do 3-krat večja kot v serumu. Pri zapori žolča pa ni zaslediti antibiotika v žolču in tudi v steni žolčnika je klindamicin v minimalnih koncentracijah. Klindamicin dobro prehaja v ascites, če je potrebušnica vneti. Dobro prehaja tudi v tkivo okrog preležanin. Po dajanju 600 mg i.v. je v tkivu razjede dobljena koncentracija približno 2,5 µg/g.

Klindamicin dobro prehaja v sluznico želodca in v želodčni sok, kjer ga dobimo v 2-krat večji koncentraciji kot v serumu. Zelo dobro prehaja v kost. Klindamicin prehaja skozi posteljico v plod in v materino mleko. V nevtrofilcih in makrofagih zasledimo do 50-krat večje koncentracije klindamicina kot v izvencelični tekočini, kar je posledica aktivnega transporta klindamicina v celice. Dolgotrajna prisotnost klindamicina v blatu (do 2 tedna) je verjetno posledica enterohepatične cirkulacije.

Na beljakovine plazme se veže 60 do 94 % klindamicina. Volumen porazdelitve je od 43 do 74 l (0,6 do 1,2 l/kg).

Biotransformacija

Klindamicin se presnovi v jetrih v dva aktivna presnovka (klindamicin-sulfoksid in N-dimetil klindamicin) in nekaj neaktivnih.

Izločanje

Presnovki se večinoma izločijo preko žolča, deloma tudi s sečem. Približno 13 % peroralno danega odmerka se izloči s sečem v aktivni obliki, delno kot klindamicin, delno kot njegov aktiven presnovek. Samo 5 % aktivne oblike se izloči z blatom, preostanek se izloči v obliki neaktivnih presnovkov.

Razpolovni čas izločanja klindamicina je 2 do 4 ure, serumski očistek znaša 2,65 ml/s.

Vpliv starosti

Pri bolnikih, starih več kot 70 let, so ugotovili nekoliko podaljšan razpolovni čas izločanja (4,71 ure), kar pa ne zahteva prilagajanja odmerka.

Pri nedonošenčkih je razpolovni čas daljši (8,68 ure) kot pri donošenih novorojenčkih (3,6 ure). Serumski očistek zdravila je pri novorojenčkih ne glede na gestacijsko starost manjši kot pri dojenčkih.

Vpliv ledvične okvare

Razpolovni čas izločanja klindamicina je nekoliko podaljšan. Ker se klindamicin izloča večinoma v obliki metabolitov in preko jeter, odmerkov ni potrebno spreminjati, razen pri bolnikih s popolno ledvično odpovedjo. Zdravilo se z dializo ne odstranjuje učinkovito iz telesa.

Vpliv jetrne okvare

Presnova in izločanje klindamicina z žolčem sta zmanjšana, zato se razpolovni čas podaljša za 39 do 500 %. Kljub temu, da se kompenzatorno poveča izločanje klindamicina preko ledvic, je potrebno odmerek zmanjšati.

Vpliv drugih bolezni

Pri bolnikih s celiakijo, jejunalno divertikulozo in Crohnovo boleznijo je absorpcija klindamicina večja. Pri bolnikih, ki imajo AIDS, je biološka uporabnost 1,5-krat večja kot pri zdravih ljudeh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Na osnovi podatkov o akutni toksičnosti klindamicinfosfata po peroralnem dajanju lahko zaključimo, da je klindamicin malo toksična substanca. Pri intraperitonealni aplikaciji je akutna toksičnost nekoliko večja. LD₅₀ klindamicin-2-fosfata pri miših intraperitonealno je 1145 mg/kg, po i.v. odmerku pa 855 mg/kg. Pri miših so se pojavile tudi konvulzije in sedacija. Pri miših po i.v. uporabi so opazili precejšnjo smrtnost.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

Ponavljajoče se dajanje klindamicina v obdobju šestih dni pri podganah (podkožno dajanje) in pri psih (intravensko in intramuskularno dajanje) ni povzročilo nobenih sistemskih toksičnih učinkov. Nobenih z zdravilom povezanih sistemskih škodljivih učinkov niso opazili niti pri podganah po podkožnem dajanju v obdobju enega meseca. Pri psih so ugotovili povečanje ravni AST in rahlo povečanje števila nevtralnih maščobnih kapljic v hepatocitih.

Pri intramuskularnem in podkožnem dajanju raztopine v koncentraciji, ki je daleč presegala največjo, za zdravljenje dopustno koncentracijo, so opazili lokalne reakcije okoli mesta injiciranja (vnetja, krvavitve in poškodbe tkiv).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in teratogenost

Pri zdravljenju s klindamicinom se niso pojavili niti vpliv na plodnost in parjenje niti teratogeni učinki.

Mutagenost in kancerogenost

Pri sesalcih niso dokazali, da bi klindamicin deloval mutageno ali kancerogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzilalkohol,
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Med klindamicinom in ampicilinom, fenitoin-natrijem, difenilhidantoinom, barbiturati, aminofilinom, kalcijevim glukonatom, magnezijevim sulfatom v obliki raztopin obstaja fizikalna inkompatibilnost.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Zdravilo Klimicin je potrebno po odprtju in redčenju uporabiti takoj. Preostanek zdravila je potrebno zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 ampulami (iz brezbarvnega cevnega stekla s hidrolitsko odpornostjo notranje površine tipa I). Ena ampula vsebuje 300 mg klindamicina (v obliki klindamicinfosfata) v 2 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odmerke zdravila Klimicin dajemo intramuskularno ali intravensko v počasni infuziji. Pred intravensko uporabo je potrebno raztopino zdravila razredčiti.

Infuzijske raztopine za redčenje so:

- natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje,
- glukoza 50 mg/ml raztopina za infundiranje,
- glukoza 50 mg/ml v natrijevem kloridu 9 mg/ml raztopina za infundiranje,
- glukoza 50 mg/ml raztopina za infundiranje v Ringerjevi raztopini,
- glukoza 50 mg/ml raztopina za infundiranje v natrijevem kloridu 4,5 mg/ml z 40 mEq kalijevega klorida in
- glukoza 25 mg/ml raztopina za infundiranje v raztopini Ringerjevega laktata.

Koncentracija klindamicina v intravenski raztopini ne sme preseči 18 mg/ml, hitrost infuzije klindamicina pa ne sme preseči 30 mg/min. Razredčujemo po naslednji shemi:

odmerek	topilo	trajanje infuzije
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut
900 mg	50 do 100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	40 do 60 minut

Takšno raztopino zdravila Klimicin je potrebno uporabiti takoj po pripravi. Preostanek je potrebno zavržiti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00843/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 17.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.10.2021