

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dalacin 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 178,23 mg klindamicinfosfata.

Ena ampula z 2 ml raztopine/**koncentrata** vsebuje 300 mg klindamicina v obliki 356,46 mg klindamicinfosfata.

Ena ampula s 4 ml raztopine/**koncentrata** vsebuje 600 mg klindamicina v obliki 712,92 mg klindamicinfosfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje/**koncentrata** za raztopino za infundiranje vsebuje 9,45 mg benzilalkohola.

Ena ampula z 2 ml raztopine/**koncentrata** vsebuje 18,9 mg benzilalkohola.

Ena ampula s 4 ml raztopine/**koncentrata** vsebuje 37,8 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/**koncentrat** za pripravo raztopine za infundiranje

bistra, brezbarvna raztopina s pH od 5,5 do 7,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klindamicin je indiciran za zdravljenje spodaj navedenih okužb, povzročenih z nanj občutljivimi anaerobnimi bakterijami; z občutljivimi sevi grampozitivnih aerobnih bakterij, kot so streptokoki, stafilokoki in pnevmokoki; ter z občutljivimi sevi *Chlamydie trachomatis*.

- Okužbe zgornjih dihal: tonzilitis, faringitis, sinuzitis, otitis media in škrlatinka.
- Okužbe spodnjih dihal: bronhitis, pljučnica, empiem in pljučni absces.
- Okužbe kože in mehkih tkiv: akne, furunkli, celulitis, impetigo, abscesi, okužbe ran (povzročene s streptokoki ali stafilokoki); specifične okužbe kože in mehkih tkiv, povzročene z občutljivimi mikroorganizmi, kot na primer erizipel in paronihija (panaricij).
- Okužbe kosti in sklepov: osteomielitis in septični artritis.

- Okužbe v ginekologiji: endometritis, celulitis, vaginitis, tuboovarijski absces, salpingitis in pelvično vnetje, pri katerih damo klindamicin skupaj z antibiotikom, ki ima primeren gramnegativni aerobni spekter.
- Intraabdominalne okužbe: peritonitis in abdominalni absces, pri katerih damo klindamicin skupaj z antibiotikom, ki ima primeren gramnegativni aerobni spekter.

Klindamicinfosfat je, če ga damo skupaj s aminoglikozidnim antibiotikom, kot je npr. gentamicin ali tobramicin, učinkovit pri preprečevanju peritonitisa ali abdominalnega abscesa po perforaciji črevesa in bakterijski kontaminaciji sekundarno po poškodbi črevesa.

- Septikemija in endokarditis: Učinkovitost klindamicina je dokazana pri zdravljenju nekaterih primerov endokarditisa, kadar so za povzročitelja *in vitro* dokazali baktericidnost. Uporablja se lahko tudi kot preventiva za endokarditis pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilinske antibiotike.
- Zobne okužbe: peridontalni absces in periodontitis.
- Encefalitis, ki ga povzroča toksoplazma, pri bolnikih z AIDS-om: Pri bolnikih, ki ne prenašajo običajnega zdravljenja, je klindamicin učinkovit v kombinaciji s pirimetaminom.
- Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej klasificiran kot *Pneumocystis carinii*), pri bolnikih z AIDS-om: Pri bolnikih, ki ne prenašajo običajnega zdravljenja ali pri katerih le-to ni učinkovito, lahko klindamicin dajemo v kombinaciji s primakinom.
- Preventiva pri kirurških posegih na vratu in glavi: Klindamicinfosfat, razredčen s fiziološko raztopino, uporabljamo za izpiranje operacijskega polja med posegom.

In vitro občutljivost na klindamicin je dokazana pri naslednjih mikroorganizmih: *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella disiens*, *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii* in *Mycoplasma hominis*.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Običajni dnevni odmerek klindamicinfosfata i.m. ali i.v. pri intraabdominalnih okužbah, okužbah ženskega pelvisa in drugih zapletenih ali hudih okužbah znaša 2.400-2.700 mg; damo ga v 2, 3 ali 4 enakih odmerkih.

Manj zapletene okužbe, ki jih povzročijo bolj občutljivi mikroorganizmi, lahko zdravimo z nižjimi odmerki 1.200-1.800 mg/dan, ki jih damo v 3 ali 4 enakih odmerkih.

Uspešno so že dajali odmerke do 4.800 mg na dan (največji dnevni odmerek).

Uporaba enkratnega i.m. odmerka, večjega od 600 mg, ni priporočljiva.

Intravensko dajanje odmerka, večjega od 1.200 mg v eni enourni infuziji, ni priporočljivo (glejte »Način uporabe«, na koncu poglavja 4.2).

Otroci, stari od 1 meseca do 12 let

20-40 mg/kg/dan v 3 ali 4 enakih odmerkih.

Največji dnevni odmerek je 40 mg/kg telesne mase.

Novorojenčki, stari do 1 meseca

Zdravilo Dalacin 150 mg/ml raztopina za injiciranje/**koncentrat** za raztopino za infundiranje je kontraindicirano pri otrocih, starih do 1 meseca (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Farmakokinetične študije s klindamicinom niso pokazale klinično pomembnih razlik med mlajšimi in starejšimi osebami z normalnim delovanjem jeter in ledvic (sorazmernim glede na starost) pri peroralni ali parenteralni uporabi. Glede na to prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic (sorazmernim glede na starost) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri okvari ledvic

Prilagoditev odmerka klindamicina pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna.

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih, ki so na dializi.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati delovanje ledvic.

Odmerjanje pri okvari jeter

Prilagoditev odmerka klindamicina pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebna. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati delovanje jeter.

Odmerjanje pri specifičnih indikacijah

OKUŽBE Z β -HEMOLITIČNIM STREPTOKOKOM

Glejte priporočeno odmerjanje. Zdravljenje naj traja najmanj 10 dni.

BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE PELVIČNEGA VNETJA

Klindamicinfosfat 900 mg i.v. vsakih 8 ur v kombinaciji s primernim antibiotikom gramnegativnega aerobnega spektra (npr. i.v. gentamicin 2,0 mg/kg začetni odmerek, nato 1,5 mg/kg vsakih 8 ur) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. To zdravljenje se izvaja vsaj 4 dni in vsaj še 48 ur po izboljšanju bolnikovega stanja. Nato nadaljujemo s peroralnim dajanjem klindamicinijevega klorida 450-600 mg vsakih 6 ur, vsak dan, do skupno 10 -14 dni zdravljenja.

ENCEFALITIS, POVZROČEN S TOKSOPLAZMO, PRI BOLNIKI Z AIDS-om

Klindamicinfosfat dajemo i.v. ali dajemo klindamicinijev klorid peroralno, 600-1.200 mg vsakih 6 ur, 2 tedna, nato 300-600 mg peroralno vsakih 6 ur. Običajno trajanje celotnega zdravljenja je 8 do 10 tednov. Odmerek pirimetamina je 25-75 mg peroralno na dan, 8 do 10 tednov. Pri večjih odmerkih pirimetamina je treba dajati tudi folno kislino v odmerku 10-20 mg na dan.

PLJUČNICA, POVZROČENA S PNEUMOCYSTIS JIROVECII, PRI BOLNIKI Z AIDS-om

Klindamicinfosfat dajemo i.v. 600-900 mg vsakih 6 ur oz. 900 mg i.v. vsakih 8 ur ali pa dajemo klindamicinijev klorid peroralno, 300-450 mg vsakih 6 ur; celotno zdravljenje traja 21 dni, skupaj s primakinom 15-30 mg peroralno enkrat na dan, 21 dni.

PREVENTIVA PROTI ENDOKARDITISU PRI BOLNIKI, OBČUTLJIVIH NA PENICILIN

Odrasli: peroralno 600 mg 1 uro pred posegom; otroci: 20 mg/kg 1 uro pred posegom. Kadar je potrebna parenteralna uporaba, damo klindamicinfosfat 600 mg i.v. 1 uro pred posegom.

PREVENTIVA PRI KIRURŠKIH POSEGIH NA VRATU IN GLAVI

900 mg klindamicinfosfata, raztopljenega v 1.000 ml fiziološke raztopine. Pripravljeno raztopino uporabimo kot sredstvo za izpiranje kontaminiranih območij na vratu in glavi pri operacijah, pred zapiranjem rane.

Način uporabe

Klindamicinfosfat uporabljamo intramuskularno (i.m.) v obliki injekcije ali intravensko (i.v.) v obliki infuzije.

Pri intramuskularni uporabi mora biti klindamicinfosfat nerazredčen.

Pred intravensko uporabo je treba raztopino obvezno razredčiti.

Klindamicinfosfata ne smemo nikoli intravensko injicirati nerazredčenega v bolusu, ampak ga moramo dati v infuziji vsaj 10 do 60 minut.

Redčenje pri intravenski uporabi in trajanje intravenske infuzije

Koncentracija klindamicina v raztopini za infundiranje naj ne presega 18 mg/ml in HITROST INFUZIJE NAJ NE PRESEGA 30 mg/minuto (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Dalacin dajemo v infuziji vsaj 10 do 60 minut.

Običajne hitrosti infuzije so:

<u>Odmerek</u>	<u>Redčenje</u>	<u>Čas infundiranja</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1.200 mg	100 ml	40 min

Intravensko dajanje odmerka, večjega od 1.200 mg v eni enourni infuziji, ni priporočljivo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravila Dalacin raztopina za injiciranje/**koncentrat** za raztopino za infundiranje se ne sme dajati nedonošenčkom ali novorojenčkom (glejte poglavje 4.4, »Pomožne snovi«).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri skoraj vseh antibiotikih, vključno s klindamicinom, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki glede na izrazitost lahko sega od blagega do smrtno nevarnega. Pomembno je, da to diagnozo upoštevamo pri vsakem bolniku, pri katerem se po uporabi antibiotikov pojavi diareja.

Zdravljenje z antibiotiki spremeni normalno črevesno floro in lahko omogoči razrast klostridijev. Študije kažejo, da so toksini, ki jih izdeluje *Clostridium difficile*, glavni vzrok kolitisa, povezanega z uporabo antibiotikov. Za kolitis so značilni huda, dolgotrajna diareja in trebušni krči. Endoskopski pregled pokaže psevdomembranski kolitis. Kultura blata na *C. difficile* in/ali dokaz prisotnosti toksina *C. difficile* pomagata postaviti diagnozo. Po postavitvi diagnoze primarnega psevdomembranskega kolitisa moramo začeti z zdravljenjem. Blage oblike kolitisa običajno izzvenijo že ob sami prekinitvi uporabe klindamicina. Zmerne do hude oblike kolitisa pa zdravimo z nadomeščanjem tekočine, elektrolitov in beljakovin, poleg tega uvedemo klinično učinkovit antibiotik proti *Clostridium difficile*.

Pri zdravljenju kolitisa, povezanega z jemanjem antibiotika, je učinkovit vankomicin. Smoli holestiramin in holestipol *in vitro* vežeta toksin *C. difficile*, zato sta bili učinkoviti pri zdravljenju blagih oblik kolitisa, povezanega z jemanjem antibiotikov. Smoli vežeta tudi vankomicin, zato ju ob sočasni uporabi dajemo v najmanj 2-urnih časovnih presledkih.

O diareji, povezani s *C. difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea), so poročali pri zdravljenju s skoraj vsemi antibiotiki, vključno s klindamicinom; njeni znaki so različni od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje z antibiotiki spremeni normalno črevesno floro in vodi do razrasta *C. difficile*.

C. difficile izloča toksina A in B, ki prispevata k nastanku CDAD. Okužbe s sevi *C. difficile*, ki izločajo hipertoksine, povzročajo večjo obolevnost in umrljivost, saj so neodzivne na antibiotično zdravljenje in lahko zahtevajo kolektomijo. CDAD moramo upoštevati pri vseh bolnikih z diarejo po zdravljenju z antibiotiki v anamnezi. Potrebno je skrbno spremljanje bolnika, saj so poročali o CDAD tudi dva meseca po zdravljenju z antibiotikom.

Ker klindamicin ne prehaja v cerebrospinalno tekočino v zadostni meri, se ne uporablja za zdravljenje meningitisa.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati delovanje jeter in ledvic. Tak nadzor je priporočen pri dojenčkih in otrocih.

Uporaba klindamicinfosfata lahko povzroči razraščanje na klindamicin neobčutljivih mikroorganizmov, še posebno kvasovk.

Pri uporabi zdravila Dalacin pri bolnikih z atopijo je potrebna previdnost.

Pred intravensko uporabo je treba raztopino obvezno razredčiti. ***Klindamicinfosfata ne smemo nikoli intravensko injicirati nerazredčenega v bolusu, ampak ga moramo dajati v infuziji vsaj 10 do 60 minut*** (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Dalacin vsebuje konzervans benzilalkohol (9,45 mg/ml). Pri pediatričnih bolnikih je benzilalkohol povezan z resnimi neželenimi učinki, vključno s »sindromom lovljenja sape« (gasping syndrome) in smrtjo. Z običajnimi terapevtskimi odmerki tega zdravila se običajno vnese količina benzilalkohola, ki je veliko manjša od količin, o katerih so poročali v povezavi s »sindromom lovljenja sape«. Vendar najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Tveganje toksičnosti benzilalkohola je odvisno od uporabljene količine in sposobnosti jeter za detoksifikacijo te kemične snovi. Toksičnost je verjetnejša pri nedonošenčkih in dojenčkih z majhno porodno telesno maso.

Zdravila Dalacin se ne sme dajati nedonošenčkom ali novorojenčkom (glejte poglavje 4.3). Lahko povzroči tudi toksične in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

Zdravilo Dalacin vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (2 ml ali 4 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro so opazili antagonizem med klindamicinom in eritromicinom. Zaradi možnega kliničnega vpliva teh dveh antibiotikov ne dajemo sočasno.

Ugotovili so, da klindamicin deluje zaviralno na prenos dražljaja z živca na mišico in tako lahko poveča učinek drugih zdravil, ki zavirajo živčnomišični prenos. Pri uporabi klindamicina pri bolnikih, ki prejemajo taka zdravila, je potrebna previdnost.

Med zdravljenjem z zdravilom Dalacin in še 7 dni po prenehanju naj bolnice poleg kontracepcijskih tablet uporabljajo še dodatno zaščito (npr. kondome).

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so dobivali klindamicin sočasno z antagonistom vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol in fluindion), so poročali o povečanih vrednostih koagulacijskih testov (PT/INR) in/ali krvavitvah. Pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom vitamina K, je torej treba pogosto spremljati koagulacijske teste.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih, v katerih so klindamicin uporabljali peroralno in subkutano, niso pokazale škodljivih učinkov klindamicina na plodnost ali na plod, razen pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi. Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih ne morejo vedno predvideti učinka pri človeku.

Klindamicin prehaja skozi placento. Po večkratnem odmerjanju je znašala koncentracija klindamicina v amnijski tekočini približno 30 % koncentracije v krvi nosečnice.

V kliničnih preskušanjih pri nosečnicah sistemsko jemanje klindamicina v drugem in tretjem tromesečju ni bilo povezano s povečano pogostnostjo kongenitalnih nepravilnosti. Ustreznih in pravilno nadzorovanih študij pri nosečnicah v prvem tromesečju ni.

Zdravilo Dalacin se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno.

Benzilalkohol lahko prehaja skozi placento (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Klindamicin se izloča v materino mleko v koncentracijah od 0,7 do 3,8 µg/ml. Ni verjetno, da bi dojenček lahko absorbiral občutno količino klindamicina iz svojih prebavil. Zdravilo Dalacin se lahko med dojenjem uporablja le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in z incidenco, večjo kot pri placebo. Pogostnost je opredeljena na naslednji način:

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 ($\leq 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						- agranulocitoza - eozinofilija - trombocitopenija - prehodna nevtropenija (levkopenija)
Bolezni imunskega sistema						- anafilaktoidne reakcije
Bolezni živčevja			- disgevizija			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Srčne bolezni			- kardio-pulmonalni zastoj ¹ - hipertenzija ¹			
Žilne bolezni		- tromboflebitis ²				
Bolezni prebavil			- driska - navzea			- bolečine v trebuhu - bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter				- zlatenica
Bolezni kože in podkožja		- makulopapularni izpuščaj	- multiformni eritem - pruritus - urtikarija			- Stevens-Johnsonov sindrom - toksična epidermalna nekroliza - ekfoliativni dermatitis - izpuščaj, podoben ošpicam - vaginitis - vezikulobulozni dermatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			- bolečina ³ - absces ³			

¹ po prehitrem intravenskem dajanju (glejte poglavje 4.2)

² Temu pojavu se lahko izognemo z globoko i.m. injekcijo in z izogibanjem uporabe intravenskih katetrov.

³ po i.m. injekciji

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 kateremkoli 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

V primeru prevelikega odmerjanja ni indicirano nobeno specifično zdravljenje.

Biološki razpolovni čas klindamicina v serumu je 2,4 ure. Hemodializa in peritonealna dializa pri odstranjevanju klindamicina iz seruma nista učinkoviti.

Če se pojavi alergijska reakcija, mora zdravljenje obsegati standardno urgentno terapijo, vključno s kortikosteroidi, adrenalinom in antihistaminiki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: makrolidi, linkozamidi in streptogramini; piranozidni antibiotiki (linkozamidi); oznaka ATC: J01FF01

Mehanizem delovanja in odpornosti

Klindamicin je linkozamidni antibiotik s primarno bakteriostatičnim delovanjem proti grampozitivnim aerobom in širokemu spektru anaerobnih bakterij. Večina gramnegativnih aerobnih bakterij, vključno z *Enterobacteriaceae*, je odpornih proti klindamicinu. Linkozamidi, kakršen je klindamicin, se vežejo na podenoto 50S bakterijskih ribosomov, podobno kot makrolidi (npr. eritromicin), in zavrejo zgodnje faze sinteze beljakovin. Delovanje klindamicina je pretežno bakteriostatično, vendar lahko velike koncentracije počasi učinkujejo baktericidno proti občutljivim sevom.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti, ki jih je določil Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za klindamicin, so navedene v spodnji preglednici:

MERILA ZA PREVERJANJE OBČUTLJIVOSTI NA KLINDAMICIN PO EUCAST				
Vrsta	minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za klindamicin (mg/l)		zaviralni pas pri disk difuziji ^a (premer v mm)	
	Občutljiva	Odporna	Občutljiva	Odporna
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,5	≥ 22 ^b	< 19 ^b
skupina A, B, C, G streptokokov	≤ 0,5	> 0,5	≥ 17 ^b	< 17 ^b
<i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5	≥ 19 ^b	< 19 ^b
streptokoki skupine Viridans	≤ 0,5	> 0,5	≥ 19 ^b	< 19 ^b
grampozitivni anaerobi ^c	≤ 4	> 4	- ^d	- ^d
gramnegativni anaerobi	≤ 4	> 4	- ^d	- ^d

MERILA ZA PREVERJANJE OBČUTLJIVOSTI NA KLINDAMICIN PO EUCAST

Vir: Preglednica kliničnih mejnih vrednosti po EUCAST, verzija 2.0, 1.1.2012

^a Priporočila EUCAST temeljijo na diskih, ki vsebujejo 2 mikrograma klindamicina.

^b Inducibilno odpornost proti klindamicinu je mogoče zaznati samo v prisotnosti makrolidnega antibiotika. Pri metodi difuzije v agarju z diski je treba biti pozoren na zoženje območja inhibicije okrog diska s klindamicinom na strani, kjer je poleg disk z eritromicinom (D-test - preskus indukcije z diskom eritromicina in klindamicina).

^c razen *Clostridium difficile*

^d Merila za metodo difuzije v agarju z diski za preverjanje občutljivosti anaerobov na protimikrobna zdravila še niso bila določena.

Območja kontrole kakovosti za mejne vrednosti občutljivosti po EUCAST so navedena v spodnji preglednici:

OBMOČJA ZA KONTROLO KAKOVOSTI KLINDAMICINA, KI NAJ SE UPORABLJAJO SKUPAJ Z MERILI ZA PREVERJANJE OBČUTLJIVOSTI NA KLINDAMICIN PO EUCAST

Sev	minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za klindamicin (območje v mg/l)	zaviralni pas pri disk difuziji (območje premerov v mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06-0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03-0,12	22-28

Vir: Sevi, za katere se priporoča interna kontrola kakovosti po EUCAST, verzija 2.0, 1.1.2012

Spekter protibakterijskega delovanja

Klindamicin je *in vitro* učinkovit proti naslednjim mikroorganizmom:

Aerobni grampozitivni koki:

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis* (sevi, ki proizvajajo penicilinazo, in sevi, ki je ne proizvajajo). Pri testiranjih *in vitro* nekateri sevi stafilokokov, ki so že odporni na eritromicin, hitro razvijejo odpornost na klindamicin.
- streptokoki (razen *S. faecalis*)
- pnevmokoki

Anaerobni gramnegativni bacili:

- *Bacteroides* species (vključno z *Bacteroides fragilis*) in *Prevotella* species
- *Fusobacterium* species

Anaerobni grampozitivni bacili, ki ne tvorijo spor:

- *Propionibacterium*
- *Eubacterium*
- *Actinomyces* species

Anaerobni in mikroaerofilni grampozitivni koki:

- *Peptococcus* species
- *Peptostreptococcus* species
- mikroaerofilni streptokoki

Drugi mikroorganizmi:

- *Chlamydia trachomatis*

Klostridiji: Klostridiji so bolj odporni na klindamicin kot večina anaerobov. Večina sevov *Clostridium perfringens* je občutljivih, druge vrste, npr. *Clostridium sporogenes* in *Clostridium tertium*, pa so pogosto odporne na klindamicin. Občutljivost prisotnega mikroorganizma je treba preverjati.

Odkrili so navzkrižno odpornost med klindamicinom in linkomicinom. Med klindamicinom in eritromicinom so *in vitro* opazili antagonizem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po parenteralni uporabi biološko neaktivni klindamicinfosfat hidrolizira v klindamicin. Če intramuskularno injiciramo ekvivalent 300 mg klindamicina, je povprečna največja koncentracija v plazmi 6 µg/ml dosežena v 3 urah; pri odmerku 600 mg je največja koncentracija 9 µg/ml. Pri otrocih je lahko največja koncentracija dosežena v 1 uri. Če enake odmerke infundiramo intravensko, je do konca infundiranja dosežena največja koncentracija 7 µg/ml (300 mg) oziroma 10 µg/ml (600 mg).

Porazdelitev

Serumska raven po ponavljajoči se uporabi odmerkov klindamicinijevega klorida v obdobju do 14 dni ni pokazala akumulacije ali spremenjene presnove. Pri bolnikih s hujšo okvaro ledvic je bil razpolovni čas klindamicina rahlo podaljšan. Hemodializa in peritonealna dializa pri odstranjevanju klindamicina iz seruma nista učinkoviti.

Raven klindamicina v serumu se je povečevala linearno s povečevanjem odmerka. Raven v serumu je presegala MIK (minimalno inhibitorno koncentracijo) za večino indiciranih mikroorganizmov najmanj 6 ur po uporabi priporočenega odmerka.

Klindamicin z lahkoto prodira v večino telesnih tekočin in tkiv (vključno s kostmi). Klindamicin ne prehaja v cerebrospinalni likvor, tudi pri meningitisu ne.

Biotransformacija

Povprečni razpolovni čas klindamicina je 2,4 ure in se poveča pri močno zmanjšanem delovanju ledvic. Glavna biološko aktivna presnovka klindamicina sta N-dimetilklindamicin in klindamicinsulfoksid.

Odmerke do 2 g klindamicina na dan, 14 dni, so zdravi prostovoljci dobro prenašali, razen povečane incidence gastrointestinalnih motenj pri velikih odmerkih.

Izločanje

10 % biološko aktivne učinkovine se izloči z urinom, 3,6 % pa z blatom. Preostanek se izloči v obliki biološko neaktivnih presnovkov.

Starejši bolniki

Farmakokinetične študije pri starejših (starih 61 do 79 let) in mlajših (starih 18 do 39 let) prostovoljcih kažejo, da starost sama ni vplivala na farmakokinetiko klindamicina (očistek, razpolovni čas izločanja, volumen porazdelitve, površina pod krivuljo serumske koncentracije v odvisnosti od časa) po i.v. odmerku klindamicinfosfata. Po peroralnem odmerku klindamicinijevega klorida je razpolovni čas izločanja pri starejših podaljšan na okoli 4 ure (razpon 3,5 do 5,1 ure) v primerjavi s 3,2 urami pri mlajših (razpon 2,1 do 4,2 ure). Obseg absorpcije med obema starostnima skupinama se ne razlikuje in sprememba odmerjanja pri starejših z normalnim delovanjem ledvic in normalnim delovanjem jeter (prilagojenim glede na starost) ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Genotoksičnost so ugotavljali na podganah, vključno z mikrojedrnim testom in Amesovim testom. Oba testa sta bila negativna.

Kancerogenost

Dolgotrajnih študij na živalih, s katerimi bi ocenili morebitno kancerogenost klindamicina, niso izvedli.

Okvara plodnosti

Študije plodnosti na podganah z odmerki do 300 mg/kg/dan niso pokazale učinkov na plodnost ali na sposobnost parjenja.

Pri študijah razvoja zarodka in plodu pri podganah (peroralna uporaba) ter pri študijah razvoja zarodka in plodu pri podganah in kuncih (subkutana uporaba) razvojne toksičnosti niso opazili, razen pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol (E1519)
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

Raztopine klindamicinijevih soli imajo nizek pH, zato lahko pričakujemo inkompatibilnost z bazičnimi pripravki ali z zdravili, ki so nestabilna pri nizkem pH. S klindamicinfosfatom so fizikalno inkompatibilni: natrijev ampicilinat, aminofilin, barbiturati, kalcijev glukonat, natrijev ceftriaksonat, ciprofloksacin, idarubicinijev klorid, magnezijev sulfat, natrijev fenitoinat in ranitidinijev klorid.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Dalacin je treba po odprtju in redčenju porabiti takoj. Preostanek zdravila je treba zavreči.

Z mikrobiološkega vidika zdravilo uporabite takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/raztapljanja preprečuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so trajanje in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla z 1 ampulo (steklo hidrolitične odpornosti razreda I) z 2 ml raztopine
škatla z 1 ampulo (steklo hidrolitične odpornosti razreda I) s 4 ml raztopine

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Klindamicinfosfat je fizikalno in kemično stabilen v 50 mg/ml raztopini glukoze za infundiranje in v 9 mg/ml raztopini natrijevega klorida za infundiranje.

Kompatibilen je z naslednjimi antibiotiki v običajnih odmerkih: amikacinijev sulfat, aztreonam, cefamandilnafat, natrijev cefazolinat, natrijev cefotaksim, natrijev cefoksitin, natrijev ceftazidinat, natrijev ceftizoksimat, gentamicinijev sulfat, netilmicinijev sulfat, piperacilin in tobramicin.

Kompatibilnost in stabilnost mešanic zdravil sta odvisni od koncentracije in drugih pogojev.

Pred uporabo je treba raztopino/**koncentrat** s prostim očesom pregledati in se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev in da ni prišlo do obarvanja. Uporabiti se sme samo bistro in brezbarvno raztopino/**koncentrat** brez vidnih delcev.

Zdravilo Dalacin je treba razredčiti tik pred uporabo. Raztopino zdravila Dalacin je treba uporabiti takoj po pripravi.

Koncentracija klindamicina v raztopini za infundiranje naj ne presega 18 mg/ml in HITROST INFUZIJE NAJ NE PRESEGA 30 mg/minuto.

Običajne hitrosti infuzije so:

<u>Odmerek</u>	<u>Redčenje</u>	<u>Čas infundiranja</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1.200 mg	100 ml	40 min

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Glejte tudi poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

H/13/00439/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1993

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 1. 2018