CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DALACIN C, 150 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 150 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.
Kapsułki twarde: dwuczęściowa, biała kapsułka oznaczona napisem „CLIN 150” oraz „Pfizer”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wykazano, że klindamycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klindamycynę:

- zakażenia kości i stawów;
- zapalenie ucha środkowego, gardła, zatok;
- zakażenia zębów i jamy ustnej;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- zakażenia w obrębie miednicy i jamy brzusznej;
- zakażenia żeńskich narządów płciowych;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- płonica;
- posocznica i zapalenie wsierdzia.

Zastosowanie produktu w postaci dożylnej wskazane jest w przypadku ciężkiego przebiegu choroby.
U chorych na zapalenie wsierdzia lub posocznicę zaleca się rozpoczynanie leczenia od dożylnego podania klindamycyny.

Dalacin C należy stosować wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych.
Planując zastosowanie produktu Dalacin C lekarz powinien wziąć pod uwagę rodzaj zakażenia oraz rozważyć ryzyko biegunki. Notowano bowiem przypadki zapalenia okrężnicy, występującego nawet 2 lub 3 tygodnie po podaniu produktu (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 14 lat
Zależnie od miejsca i stopnia nasilenia zakażenia, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 14 lat stosuje się klindamycynę w dawce od 600 mg do 1800 mg na dobę (czyli od 4 do 12 kapsułek po 150 mg).
Produkt należy podawać w 3 lub 4 dawkach podzielonych w ciągu doby.

Jeśli konieczne jest stosowanie większych dawek, np. u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 14 lat, dostępny jest produkt Dalacin C o większej zawartości substancji czynnej (kapsułki 300 mg).
Ponadto produkt Dalacin C dostępny jest również w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji 150 mg/ml.

Dzieci

Kapsułki zawierające klindamycyny chlorowodorek powinny być stosowane tylko u dzieci, które potrafią połknąć kapsułkę.
U małych dzieci, które mogą mieć trudności z połknięciem kapsułki zaleca się stosowanie klindamycyny w postaci granulatu do sporządzania syropu.

Dawkę klindamycyny należy ustalać w oparciu o całkowitą masę ciała, niezależnie od nadwagi.

Zależnie od miejsca i stopnia nasilenia zakażenia, u dzieci w wieku powyżej 4 tygodni do 14 lat stosuje się od 8 mg do 25 mg klindamycyny/kg mc./dobę.
Zaleca się podawanie produktu w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych w ciągu doby.

W razie braku możliwości dokładnego odmierzenia dawki leku w mg/kg mc. z użyciem kapsułek, należy zastosować klindamycynę w postaci granulatu do sporządzania syropu do podania doustnego.
Jeśli konieczne jest stosowanie mniejszych dawek, dostępne są produkty Dalacin C o mniejszej zawartości substancji czynnej (kapsułki 75 mg lub granulat do sporządzania syropu 75 mg/5 ml).

W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 10 dni.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
U osób z zaburzeniami czynności wątroby o średnim i znacznym stopniu ciężkości, okres półtrwania klindamycyny wydłuża się. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki, gdy produkt Dalacin C podaje się co 8 godzin. Jednakże u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby należy monitorować stężenie klindamycyny w osoczu. Zależnie od wyników tych badań może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
U osób z niewydolnością nerek dochodzi do niewielkiego wydłużenia okresu półtrwania klindamycyny niepowodującego konieczności zmniejszenia dawki. Również u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki, gdy produkt Dalacin C podaje się co 8 godzin. Jednakże u pacjentów z ciężką niewydolnością lub bezmoczem należy monitorować stężenie klindamycyny w osoczu. Zależnie od wyników tych badań może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami do 8 lub nawet 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie
Klindamycyna nie ulega usunięciu z organizmu podczas hemodializy. Dlatego nie ma konieczności podawania dodatkowej dawki leku przed dializą ani po dializie.

Sposób podawania
Kapsułki należy przyjmować w całości, popijając pełną szklanką wody oraz nie mniej niż 30 minut przed położeniem się, aby uniknąć potencjalnego podrażnienia przełyku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klindamycynę, linkomycynę (dochodzi do alergicznych reakcji krzyżowych na te substancje) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności wątroby,

- zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (miastenia, choroba Parkinsona),
- choroby żołądka i jelit w wywiadzie (np. przebyte zapalenie jelita grubego).

W trakcie długotrwałego stosowania produktu (przez ponad 3 tygodnie) należy regularnie kontrolować morfologię krwi oraz należy wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Niezbyt często notowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z występującą już niewydolnością nerek lub jednocześnie przyjmujących leki nefrotoksyczne, należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe lub powtarzane stosowanie klindamycyny może prowadzić do nadkażeń lub do nadmiernego rozwoju opornych na lek bakterii lub drożdżaków.

Ze względu na ryzyko zapalenia przełyku i wrzodu przełyku istotne jest, aby przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Klindamycyny nie należy stosować w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wirusy.

Produkt Dalacin C nie nadaje się do leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze względu na za małe stężenie antybiotyku osiągalne w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Klindamycynę można na ogół stosować u pacjentów uczulonych na penicylinę. Mało prawdopodobne jest wystąpienie reakcji alergicznej na klindamycynę u osób uczulonych na penicylinę, ze względu na różnice w budowie cząsteczkowej tych antybiotyków. Istnieją jednakże pojedyncze doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu klindamycyny u osób ze stwierdzoną alergią na penicylinę. Należy więc zachować ostrożność podczas podawania klindamycyny pacjentom uczulonym na penicylinę.

U pacjentów stosujących klindamycynę obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS), zespół Stevensa–Johnsona (ang. SJS), toksyczno martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. AGEP). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy nadwrażliwości lub ciężkie reakcje skórne, należy zaprzestać stosowania klindamycyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.3 oraz 4.8).

Jeżeli w trakcie leczenia lub w ciągu kilku tygodni od jego zakończenia pojawi się biegunka, zwłaszcza ciężka i uporczywa, należy natychmiast odstawić lek. Biegunka może być bowiem objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Ta choroba, będąca powikłaniem antybiotykoterapii, może mieć przebieg zagrażający życiu. Natychmiast po ustaleniu rozpoznania rzekomobłoniastego zapalenia jelit należy wdrożyć odpowiednie leczenie (podaje się doustnie metronidazol, a w ciężkich przypadkach - wankomycynę). Nie należy podawać środków hamujących perystaltykę jelit ani leków działających zapierająco.
Stwierdzono, że przyczyną rzekomobłoniastego zapalenia jelit są enterotoksyny bakterii *Clostridioides difficile*. Rozpoznanie tej choroby opiera się przede wszystkim na objawach klinicznych. Można je potwierdzić endoskopowo, bakteriologicznym badaniem kału oraz wykryciem enterotoksyn. U osób w podeszłym wieku lub osłabionych, rzekomobłoniaste zapalenie jelit może mieć ciężki przebieg. Możliwe są nawroty, pomimo zastosowania właściwego leczenia.

Występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* (CDAD, ang. *Clostridioides difficile* associated diarrhea) zgłaszano podczas stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym klindamycyny. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych powoduje zmiany prawidłowej flory okrężnicy, co prowadzi do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie te wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być oporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka.

Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Drobnoustroje oporne na linkomycynę wykazują również oporność na klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Ze względu na właściwości hamowania przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, klindamycyna może wzmacniać działanie środków zwiotczających (np. eteru, tubokuraryny, halogenków pankuronium). Może to prowadzić do nieoczekiwanych, zagrażających życiu powikłań śródoperacyjnych.

Klindamycyna jest głównie metabolizowana przez CYP3A4, i w mniejszym stopniu przez CYP3A5, do głównego metabolitu klindamycyny sulfotlenku oraz pobocznego metabolitu N-desmetylklindamycyny. W związku z tym, inhibitory CYP3A4 oraz CYP3A5 mogą zmniejszać klirens klindamycyny oraz induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens klindamycyny. W obecności silnego induktora CYP3A4, takiego jak ryfampicyna, należy monitorować możliwe zmniejszenie skuteczności.

Badania *in vitro* wskazują, iż klindamycyna nie hamuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 lub CYP2D6 i tylko umiarkowanie hamuje CYP3A4. W związku z tym, kliniczne znaczenie interakcji pomiędzy klindamycyną i jednocześnie podanymi lekami metabolizowanymi przez enzymy CYP jest mało istotne.

Kwestionowano skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych jednocześnie z klindamycyną. Dlatego w trakcie przyjmowania tego antybiotyku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Antagoniści witaminy K
U pacjentów stosujących klindamycynę w skojarzeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną, acenokumarolem i fluindionem) obserwowano podwyższony wskaźnik krzepliwości krwi (PT/INR) i (lub) występowanie krwawień. U pacjentów w czasie terapii z zastosowaniem antagonistów witaminy K należy zatem przeprowadzać częste badania krzepliwości krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję, przeprowadzone na szczurach i królikach otrzymujących klindamycynę *per os* i podskórnie, nie wykazały zaburzeń płodności ani uszkodzenia płodu w wyniku stosowania klindamycyny, z wyjątkiem dawek powodujących toksyczny wpływ na organizm matki. Na podstawie badań nad wpływem na reprodukcję u zwierząt nie zawsze można przewidzieć reakcję u ludzi.

Klindamycyna przenika przez łożysko u ludzi. Po podaniu wielokrotnych dawek, stężenie antybiotyku w płynie owodniowym wynosiło ok. 30% stężenia we krwi matki.

W badaniach klinicznych u ciężarnych kobiet ogólne (doustne lub dożylne) podawanie klindamycyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wiązało się ze zwiększoną częstością występowania wad wrodzonych. Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

Produkt można stosować w okresie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią
Klindamycyna występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,5 do 3,8 µg/ml.

Klindamycyna może mieć szkodliwy wpływ na mikroflorę przewodu pokarmowego niemowlęcia karmionego piersią, czego skutkiem może być biegunka lub obecność krwi w stolcu, a ponadto może ona wywoływać wysypkę.
Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu klindamycyny u karmiącej piersią pacjentki należy wziąć pod uwagę korzyści dla rozwoju i zdrowia dziecka wynikające z karmienia piersią oraz kliniczne uzasadnienie podania matce klindamycyny, jak również wszelkie potencjalne działania niepożądane klindamycyny, jakie mogą wystąpić u karmionego piersią dziecka, oraz szkodliwy wpływ choroby matki na karmione piersią przez nią dziecko.

Płodność
Badania dotyczące płodności u szczurów, którym podawano klindamycynę w postaci doustnej, nie wykazały wpływu na płodność oraz zdolność rozrodczą.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu produktu Dalacin C na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wszystkie działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją MedDRA i według częstości występowania: bardzo często ≥1/10, często ≥1/100 do <1/10, niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100, rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000, bardzo rzadko <1/10 000, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane zostały uporządkowane zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	**Często ≥1/100 do <1/10**	**Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100**	**Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	rzekomobłoniaste zapalenie jelit*			choroba związana z *Clostridioides difficile**, zakażenie pochwy*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	eozynofilia			agranulocytoza*, neutropenia*, trombocytopenia*, leukopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego				wstrząs anafilaktyczny*, reakcje anafilaktoidalne*, reakcje anafilaktyczne*, nadwrażliwość*
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca		zatrzymanie akcji serca§		
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepowe zapalenie żył†	niedociśnienie tętnicze§		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból brzucha, wymioty, nudności		wrzód przełyku*‡≠, zapalenie przełyku*‡≠
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka grudkowo-plamkowa	pokrzywka	rumień wielopostaciowy, świąd	toksyczno martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella, ang. TEN)*, pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, ang. SJS)*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS)*, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)*, obrzęk naczynioruchowy*, złuszczające zapalenie skóry*, pęcherzowe zapalenie skóry*, wysypka odropodobna*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostre uszkodzenie nerek[#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból[†], ropień w miejscu podania[†]		podrażnienie w miejscu podania*[†]
Badania diagnostyczne	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby			

* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.
[#] Patrz punkt 4.4.
† Działania niepożądane zaobserwowane tylko podczas stosowania postaci produktu leczniczego do wstrzykiwań.
‡ Działania niepożądane zaobserwowane tylko podczas stosowania postaci doustnej produktu leczniczego.
[≠] Możliwość wystąpienia zapalenia przełyku i wrzodu przełyku, zwłaszcza w przypadku stosowania w pozycji leżącej i (lub) popijania niewielką ilością wody.
§ Rzadkie przypadki działań niepożądanych zaobserwowane po zbyt szybkim podaniu dożylnym produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo rzadko obserwowane są ciężkie reakcje alergiczne (odczyny surowicze, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, aż do wstrząsu anafilaktycznego).
W razie wystąpienia tego typu powikłań należy przerwać podawanie produktu Dalacin C i zastosować środki stosowane na ogół w takich przypadkach (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatykomimetycznych lub zastosowanie wspomaganego oddychania).

Dotychczas nie obserwowano objawów przedawkowania produktu. Po ewentualnym przedawkowaniu zaleca się zastosowanie płukania żołądka.
Hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne. Swoista odtrutka nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy.
Kod ATC: J01FF01.

Mechanizm działania

Klindamycyna to antybiotyk z grupy linkozamidów, który hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii. Wiąże się ona z podjednostką 50S rybosomu i wpływa zarówno na proces składania rybosomu z jego elementów, jak i na proces translacji. Choć w warunkach *in vitro* fosforan klindamycyny nie wykazuje aktywności, to wskutek szybkiej hydrolizy *in vivo* związek ten ulega przemianie do farmakologicznie czynnej klindamycyny. W zazwyczaj stosowanych dawkach klindamycyna wykazuje działanie bakteriostatyczne *in vitro*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność klindamycyny związana jest z okresem czasu, przez jaki jej stężenie przewyższa wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) określonego dla danego drobnoustroju chorobotwórczego (%T/MIC).

Oporność

Oporność na klindamycynę najczęściej spowodowana jest mutacjami rybosomalnego miejsca wiązania antybiotyku w obrębie rRNA lub metylacją określonych nukleotydów w obrębie RNA 23S wchodzącego w skład podjednostki 50S rybosomu. Zmiany te mogą być odpowiedzialne za stwierdzaną w warunkach *in vitro* oporność krzyżową na makrolidy i streptograminy B (fenotyp MLS_B). Oporność sporadycznie spowodowana jest zmianami białek rybosomalnych. Oporność na klindamycynę może być indukowalna przez makrolidy w izolatach bakterii opornych na makrolidy. Oporność indukowalną można wykazać metodą dyfuzji krążkowej lub metodą rozcieńczeń w bulionie. Rzadziej spotykane mechanizmy oporności opierają się na modyfikacji antybiotyku oraz aktywnym wypompowywaniu go z wnętrza komórki bakteryjnej. Klindamycyna i linkomycyna cechują się całkowitą opornością krzyżową. Jak w przypadku wielu antybiotyków, częstość występowania oporności zależy od gatunku bakterii i lokalizacji geograficznej. Częstość występowania oporności na klindamycynę jest większa w przypadku izolatów gronkowca opornego na metycylinę i izolatów pneumokoka opornego na penicylinę niż w przypadku drobnoustrojów wrażliwych na te antybiotyki.

Skuteczność kliniczna wobec określonych patogenów

Aktywność klindamycyny wykazano w warunkach *in vitro* wobec większości izolatów następujących drobnoustrojów:

Bakterie tlenowe

Bakterie Gram-dodatnie

- *Staphylococcus aureus* (izolaty wrażliwe na metycylinę)
- Gronkowce koagulazo-ujemne (izolaty wrażliwe na metycylinę)
- *Streptococcus pneumoniae* (izolaty wrażliwe na penicylinę)
- Paciorkowce beta-hemolizujące grupy A, B, C i G
- Paciorkowce zieleniące
- *Corynebacterium* spp.

Bakterie Gram-ujemne

- *Chlamydia trachomatis*

Bakterie beztlenowe

Bakterie Gram-dodatnie

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridioides* spp. (z wyjątkiem *Clostridioides difficile*)
- *Eggerthella* (*Eubacterium*) spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna, Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Bakterie Gram-ujemne

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Grzyby

- *Pneumocystis jirovecii*

Pierwotniaki

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla klindamycyny. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Rozpowszechnienie oporności nabytej

Rozpowszechnienie oporności nabytej u wybranych gatunków może zależeć od lokalizacji geograficznej i zmieniać się z czasem, dlatego pożądane jest kierowanie się opracowywanymi lokalnie informacjami na temat oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeśli z danych na temat lokalnego rozpowszechnienia oporności wynika, że przydatność danego antybiotyku w niektórych przynajmniej rodzajach zakażeń jest wątpliwa, należy zwrócić się o radę do eksperta. Przeprowadzenie diagnostyki mikrobiologicznej połączonej z weryfikacją drobnoustroju i określeniem jego wrażliwości na klindamycynę zaleca się szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń oraz gdy dotychczasowe leczenie nie jest skuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stosowane pochodne klindamycyny różnią się tylko do momentu wchłonięcia i rozszczepienia estru. Później klindamycyna występuje w organizmie w postaci zasady (postać czynna). Estry należy uważać za prekursory czynnej postaci leku (pro-lek).

Po podaniu doustnym klindamycyny chlorowodorek jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednocześnie spożyty pokarm nieznacznie wydłuża okres wchłaniania. Po podaniu produktu na czczo substancja czynna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po ok. 45-60 minutach, a gdy podaje się go po posiłku – po ok. 2 godzinach. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym podaniu 150 mg i 300 mg klindamycyny wynosi odpowiednio od 1,9 μg/ml do 3,9 μg/ml (po posiłku) i od 2,8 μg/ml do 3,4 μg/ml (na czczo).

Stopień wiązania się klindamycyny z białkami osocza zależy od jej stężenia. W zakresie stężeń terapeutycznych wynosi od 80% do 94%.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby oraz jelit wskazują, iż klindamycyna jest głównie utleniana przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP3A5, do postaci klindamycyny sulfotlenku oraz pobocznego metabolitu, N-desmetylklindamycyny.

Klindamycyna dobrze przenika do tkanek, przenika przez łożysko i do mleka ludzkiego. Dyfuzja do przestrzeni płynowych, nawet w stanie zapalnym opon mózgowo-rdzeniowych, jest niewystarczająca. Klindamycyna osiąga wysokie stężenie w tkance kostnej.

Klindamycyna jest wydalana przede wszystkim z żółcią, po przejściu przez wątrobę. Niektóre metabolity są czynne mikrobiologicznie. Substancje indukujące enzymy wątrobowe skracają średni okres działania klindamycyny w organizmie.

Klindamycyna jest wydalana w około 2/3 z kałem i w 1/3 z moczem.

Okres półtrwania klindamycyny w osoczu wynosi około 3 godzin u dorosłych i około 2 godzin u dzieci. U osób z zaburzeniami czynności nerek oraz niewydolnością wątroby stopnia średniego do ciężkiego, dochodzi do wydłużenia tego okresu.

Klindamycyna nie jest eliminowana z organizmu podczas hemodializy.

Dzieci i młodzież z nadwagą w wieku od 2 do mniej niż 18 lat oraz pacjenci dorośli z nadwagą w wieku od 18 do 20 lat.
Analiza danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z nadwagą w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat oraz pacjentów dorosłych z nadwagą w wieku od 18 lat do 20 lat wykazała, że klirens klindamycyny i objętość dystrybucji, znormalizowane względem całkowitej masy ciała, są porównywalne, niezależnie od nadwagi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym
W przeprowadzanych na różnych gatunkach zwierząt badaniach toksyczności ostrej klindamycyny i jej soli stwierdzono, że LD_{50} tego produktu zawiera się w przedziale od 1800 do 2620 mg/kg mc. po podaniu *per os* oraz od 245 do 820 mg/kg mc. po podaniu dożylnym. W tych badaniach stwierdzano u zwierząt wyraźnie zmniejszoną aktywność i drgawki.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
U szczurów i psów, które codziennie przez okres maksymalnie jednego roku otrzymywały *per os* klindamycyny chlorowodorek, maksymalna tolerowana dawka dobowa zawierała się w przedziale od 300 do 600 mg/kg mc. U psów po codziennej dawce 300 mg/kg mc. stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu, przy czym inne parametry kliniczno-biochemiczne pozostawały bez zmian. Po codziennej dawce 600 mg/kg mc. u psów dochodziło do zmian w obrębie błony śluzowej żołądka oraz pęcherzyka żółciowego.

Genotoksyczność
Badania na zwierzętach nad mutagennością klindamycyny nie wskazywały na to, aby produkt ten wykazywał potencjał mutagenny.

Rakotwórczość
Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczego oddziaływania produktu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa
Badania dotyczące zdolności do rozrodu przeprowadzone na szczurach, którym podawano dawkę do 300 mg/kg mc. na dobę (około 1,1 największej dawki podawanej dorosłym pacjentom w przeliczeniu na mg/m² pc.) nie wykazały wpływu na zdolności rozrodcze lub kojarzenia w pary.

Badania dotyczące rozwoju zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach otrzymujących klindamycynę *per os* oraz na szczurach i królikach otrzymujących klindamycynę podskórnie nie wykazały szkodliwego wpływu klindamycyny na rozwój z wyjątkiem dawek powodujących toksyczny wpływ na organizm matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Talk
Laktoza jednowodna

Skład kapsułki:
żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al zawierające 16, 20 lub 100 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań, oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0712

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.1978
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.09.2024