

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Clindasome®, 10 mg/g, gel

INN: klindamicin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Clindasome, 10 mg/g, gel

1 g gela sadrži:

klindamicin        10 mg    (u obliku klindamicin-fosfata)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: propilenglikol, butilhidroksitoluen (E321) i parabene.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Gel.

Gel mlečno bele boje, homogenog izgleda, mirisa koji potiče od aktivne supstance.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Clindasome gel je indikovano u terapiji *acne vulgaris*.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Dva puta dnevno, ujutru i uveče, naneti tanak sloj gela na delove kože lica i druge delove kože zahvaćene aknama.

Pre primene leka, lice i druge delove zahvaćene aknama oprati mlakom vodom i sapunom, dobro isprati i osušiti.

Lek se primenjuje kod odraslih i dece uzrasta od 12 godina i starije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Primena Clindasome gela je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na klindamicin, linkomicin ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka,
- kada postoje anamnestički podaci o inflamatornoj bolesti creva,
- kada postoje anamnestički podaci o kolitisu povezanom sa primenom antibiotika.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Oralna i parenteralna primena klindamicina, kao i većine drugih antibiotika, udružena je sa pojavom teške dijareje i pseudomembranoznog kolitisa (videti odeljak 4.8). Lokalna primena klindamicina dovodi do resorpcije antibiotika sa površine kože. Dijareja i kolitis se ne javljaju često pri lokalnoj primeni. Lekari ipak treba da uzmu u obzir mogućnost pojave dijareje ili kolitisa povezanog sa primenom antibiotika. Ukoliko dođe do pojave značajne ili produžene dijareje, lek treba obustaviti odmah i sprovesti neophodne dijagnostičke i terapijske mere. Primećeno je da dijareja, kolitis i pseudomembranozni kolitis počinju da se javljaju i do nekoliko nedelja po prestanku primene oralne ili parenteralne terapije klindamicinom.

Studije ukazuju da je toksin koga proizvodi *Clostridium difficile* glavni uzrok nastanka kolitisa povezanog sa primenom antibiotika. Kolitis uobičajeno karakterišu perzistentna, teška dijareja i abdominalni grčevi.

Endoskopski pregled može otkriti da se radi o pseudomembranoznom kolitisu. Koprokultura na *C. difficile* i/ili ispitivanje na toksin *C. difficile* mogu biti od pomoći za postavljanje dijagnoze.

Vankomicin je efikasan u terapiji kolitisa povezanog sa primenom antibiotika čiji je uzročnik *C. difficile*. Uobičajena doza je 125 – 500 mg oralnim putem, na svakih 6 sati tokom 7 – 10 dana. Dodatno, mogu biti neophodne suportivne mere.

Blagi slučajevi kolitisa mogu reagovati i na prekid terapije klindamicinom. Pokazano je da holestiramin i holestipol *in vitro* vezuju toksin *C. difficile*, a holestiramin je bio efikasan u terapiji nekih blagih slučajeva kolitisa povezanog sa primenom antibiotika. Holestiramin takođe vezuje i vankomicin, prema tome, kada se holestiramin i vankomicin primenjuju istovremeno, njihovu pojedinačnu primenu treba vremenski razdvojiti na najmanje 2 sata.

Kod pacijenata atopijske konstitucije treba oprezno propisivati klindamicin za lokalnu primenu.

Lek Clindasome, gel, sadrži propilenglikol koji može izazvati iritaciju kože.

Lek Clindasome, gel, sadrži butilhidroksitoluen (E321) koji može izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis) ili iritaciju očiju i mukoznih membrana.

Lek Clindasome, gel, sadrži parabene koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Utvrđeno je da sistemska primena klindamicina ima dejstvo neuromuskularnog blokatora i da može pojačati dejstvo lekova iz ove grupe.

Zbog toga se klindamicin mora koristiti sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih studija o primeni klindamicina kod trudnica tokom prvog trimestra. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće ukazuju da sistemska primena klindamicina nije bila povezana sa povećanom učestalošću kongenitalnih anomalija ili feto/neonatalne toksičnosti.

Studije reproduktivne toksičnosti (oralne i supkutane primene) na pacovima i kunićima nisu pružile dokaz o oštećenoj plodnosti ili štetnosti na plod zbog klindamicina, izuzev u dozama koje su izazvale maternalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Studije reprodukcije na životinjama nisu uvek prediktivne u odnosu na humanu populaciju.

Tokom kliničkih ispitivanja na trudnicama, sistemska primena klindamicina tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće nije bila udružena sa povećanom učestalošću kongenitalnih anomalija.

Primena klindamicina se, prema tome, preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće, samo ukoliko je to neophodno. Ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolisane studije na trudnicama koje su u prvom trimestru trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se klindamicin izlučuje u majčino mleko posle lokalne primene. Međutim, posle sistemske primene, prijavljeno je da se klindamicin izlučuje u majčino mleko u koncentracijama od < 0,5 do 3,8 mikrograma/mL.

Klindamicin može da izazove neželjena dejstva na gastrointestinalnoj flori odojčeta i pojavu dijareje ili krvi u stolici ili osip. Ukoliko je oralna ili intravenska primena klindamicina neophodna kod majki koje doje, ne treba prekidati dojenje već primeniti neki drugi lek. Treba razmotriti korist od dojenja na razvoj i zdravlje deteta u odnosu na korist terapije klindamicinom za ženu kao i moguću pojavu neželjenih dejstava kod deteta ili uticaj postojećeg zdravstvenog stanja majke.

### Plodnost

Studije ispitivanja plodnosti na pacovima koji su dobijali klindamicin *per os* nisu ukazale na uticaje na plodnost ili sposobnost parenja.

### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Klindamicin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### 4.8. Neželjena dejstva

U tabeli, u nastavku, su prikazane neželjene reakcije i rezultati tokom kliničkih ispitivanja i post-marketingškog praćenja prema učestalosti javljanja i klasifikaciji po sistemima organa. Neželjene reakcije registrovane tokom post-marketingškog praćenja su navedene u italiku.

Učestalost javljanja je prikazana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjene reakcije na lek prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti.

|                                          | <b>Veoma često</b>                              | <b>Često</b> | <b>Povremeno</b>               | <b>Nepoznata učestalost</b>                                      |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcije i infestacije</i>           |                                                 |              |                                | Folikulitis, pseudomembranozni kolitis.                          |
| <i>Poremećaji oka</i>                    |                                                 |              |                                | Osećaj peckanja u oku, bol u oku.                                |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>     |                                                 |              | Gastrointestinalni poremećaji. | Abdominalni bol, pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4). |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | Seбореja, iritacija kože urtikarija, suva koža. |              |                                | Kontaktni dermatitis.                                            |

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Lokalno primenjen klindamicin se može resorbovati u dovoljnim količinama da izazove sistemska dejstva. U slučaju predoziranja, primenjuju se opšta simptomatska i suportivna terapija.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Preparati protiv akni za lokalnu primenu; antiinfektivni za lečenje akni

**ATC šifra:** D10AF01

#### **Mehanizam dejstva**

Klindamicin je antibiotik iz klase linkozamida koji inhibira sintezu bakterijskih proteina. Vezuje se za 50S subjedinicu ribozoma i utiče na procese formiranja peptidnog lanca i proces translacije. Iako je klindamicin fosfat neaktivan *in vitro*, brza *in vivo* hidroliza dovodi do konverzije ovog jedinjenja u antibakterijski aktivan klindamicin.

Pokazano je da klindamicin ima *in vitro* aktivnost u odnosu na sledeće mikroorganizme:

Anaerobni gram-pozitivni nesporigeni bacili, uključujući i:

- *Propionibacterium acnes*

#### **Farmakodinamsko dejstvo**

Efikasnost je povezana sa vremenskim periodom u kome je koncentracija leka iznad vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC) patogena (%T/MIC).

#### **Rezistencija**

Rezistencija na klindamicin *Propionibacterium acnes* može biti izazvana mutacijom rRNK mesta vezivanja antibiotika ili metilacijom specifičnih nukleotida na mestu 23S ribozomalne subjedinice 50S. Ove promene mogu da odrede unakrsnu rezistenciju na makrolide i streptogramine B (MLSB fenotip). Makrolidno-rezistentne izolate treba testirati na inducibilnu rezistenciju na klindamicin primenom testa D-zone.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i tokom vremena za određene sojeve i lokalna informacija o rezistenciji je poželjna, posebno tokom terapije teških infekcija. Kad je neophodno, treba tražiti savet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je efikasnost leka bar u nekim tipovima infekcije pod znakom pitanja. Posebno u teškim infekcijama ili kod terapijskog neuspeha, preporučuje se mikrobiološka dijagnoza sa proverom uzročnika kao i njegova osetljivost na klindamicin.

Rezistencija se obično definiše osetljivošću interpretativnih kriterijuma (kliničke granične vrednosti za osetljivost antibiotika) utvrđenih od strane EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za sistemski primenjene antibiotike. Ove granične vrednosti mogu biti manje relevantne za lokalno primenjen klindamicin. Iako klindamicin nije specifično naveden, EUCAST je sugerisao da, za lokalno primenjene antimikrobne lekove, rezistencija može da se bolje definiše epidemiološkim graničnim vrednostima (ECOFFS, eng. *Epidemiological cut-off values*) pre nego kliničkim graničnim vrednostima za osetljivost utvrđenim za sistemsku primenu. Međutim, distribucije MIC i ECOFFS vrednosti nisu izdate od strane EUCAST za *P. acnes*. Na osnovu korelacije između kliničkih rezultata kod pacijenata sa aknama vrednosti MIC klindamicina za njihove izolate *P. acnes*, ove vrednosti od 256 mg/L se smatraju osetljivim za lokalno primenjeni klindamicin.

Studija praćenja anaerobnih bakterija u Belgiji (2011 – 2012) uključila je 22 izolata *P. acnes*; 95,5% je bilo osetljivo na klindamicin. Tokom jedne ranije evropske studije praćenja, koja je uključila 304 izolata *P. acnes*, prijavljena je učestalost rezistencije od 15% na klindamicin. Međutim, ova studija je koristila graničnu vrednost od 0,12 mg/L; pri korišćenju granične vrednosti od 4 mg/L, nije bilo rezistentnih izolata.

### **Granične vrednosti**

EUCAST granične vrednosti za Gram-pozitivne anaerobne bakterije su navedene u tabeli, u nastavku. Ove granične vrednosti su zasnovane na primeni kod sistemskih infekcija.

EUCAST granične vrednosti za sistemsku primenu klindamicina

| Patogen                                                                 | Osetljiv      | Rezistentan |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
| Gram-pozitivni anaerobi<br>(isključujući <i>Clostridium difficile</i> ) | $\leq 4$ mg/L | $> 4$ mg/L  |

Tokom studije praćenja u SAD, MIC za klindamicin su bile  $\leq 4$  mg/L za 97% ispitivanih izolata *P. acnes*.

Kod nekih bakterijskih vrsta, unakrsna rezistencija je pokazana *in vitro* prema linkozamidima, makrolidima i streptograminima B.

### **Klinička efikasnost i bezbednost**

*P. acnes* proizvodi ekstracelularnu lipazu koja vrši hidrolizu triglicerida sebuma do glicerola. Njega koristi kao supstrat za rast, kao i slobodne masne kiseline, koje imaju proinflamatorna i komedogena svojstva. Duplo slepa studija je sprovedena kako bi se ispitalo uticaj lokalno primenjenog 1% klindamicin hidrohlorid hidrata u hidroalkoholnom nosaču u odnosu na uticaj samog nosača. Četrnaest pacijenata je primenilo klindamicin ili samo nosač, dva puta na dan tokom 8 nedelja. Procenat slobodnih masnih kiselina u površinskim lipidima, kvantitativni broj bakterija i klinički odgovor su procenjivani svake 2 nedelje. Značajno smanjenje procenta slobodnih masnih kiselina (88%) je registrovano u grupi koja je lečena klindamicinom ali ne i u grupi koja je primenjivala samo nosač. Slobodne masne kiseline na površini kože su se smanjile sa približno 14% na 2% nakon primene rastvora klindamicina u hidroalkoholnom nosaču kod 9 pacijenata (prosečnog životnog doba 22,3 godine) sa aknama vulgaris. Nije bilo značajne promene u površinskoj mikroflori. Uprkos kratkom trajanju terapije, objektivno kliničko poboljšanje je primećeno kod 3 od 9 lečenih pacijenata, dok to nije primećeno ni kod jednog u placebo grupi.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon višekratne lokalne primene klindamicin fosfata na koži, u koncentraciji ekvivalentnoj 10 mg klindamicina po mL u izopropil alkoholu i vodenom rastvoru, veoma niske koncentracije klindamicina su prisutne u serumu (0-3 nanograma/mL) i manje od 0,2% primenjene doze se može naći u urinu kao klindamicin.

Dokazano je prisustvo klindamicina u komedonima kod pacijenata sa aknama. Prosečna ( $\pm$  SD) koncentracija klindamicina u ekstrahovanim komedonima posle lokalne primene rastvora klindamicina tokom 4 nedelje je bila  $0,60 \pm 0,11$  mikrograma/mg.

### *Starije osobe*

Kliničke studije lokalno primenjenog klindamicina nisu uključile dovoljan broj ispitanika životnog doba 65 godina i starijih, kako bi se utvrdilo da li je njihov odgovor na terapiju različit u odnosu na mlađu populaciju.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### Poremećaj plodnosti

Studije ispitivanja plodnosti na pacovima kojima su davane doze do 300 mg/kg/dan (72 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>) nisu pokazale uticaj na plodnost ili sposobnost parenja.

### Trudnoća

U razvojnim embriofetalnim studijama na pacovima kod oralne primene i embriofetalnim studijama na pacovima i kunićima kod supkutane primene, embriofetalna toksičnost je primećena u dozama koje su izazvale maternalnu toksičnost. Kod pacova, maternalna smrt je nastupila, pri izloženosti dozama koje su bile približno 3000 puta veće od humanih. Kod kunića, maternalna toksičnost, uključujući pobačaje, se javila pri izloženosti od približno 400 puta većoj. Embriofetalna toksičnost, uključujući postimplantacione gubitke i smanjeno preživljavanje, javila se kod kunića pri izloženosti koja je bila 1000 puta veća.

### Karcinogeneza

Dugotrajne studije na laboratorijskim životinjama sa klindamicinom nisu sprovedene u cilju utvrđivanja karcinogenog potencijala.

### Mutagenost

Sprovedeni testovi genotoksičnosti uključivali su mikronukleusni test kod pacova i Amesov test, Oba testa su bila negativna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Propilenglikol;
- Poliakrilamid/C13-C14 isoparafin/laureth-7 (Sepigel 305);
- Cetearil-oktanoat (Lanol 1688);
- Etanol, koncentrovani;
- Sepicid HB-2;
- Imidurea;
- Dinatrijum-edetat;
- Butilhidroksitoluen (E321);
- Alfa-tokoferol acetat;
- Mešavina zasićenih fosfolipida 20% (Pro-lipo H);
- Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
- Trietanolamin (za podešavanje pH);
- Voda, prečišćena.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorene tube: 18 meseci.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: Čuvati na temperaturi do 25°C.

Nakon otvaranja lek čuvati na sobnoj temperaturi, u dobro zatvorenoj tubi, u periodu od 12 meseci.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je tuba (PE/Al/PE) sa propilenskim zatvaračem koja sadrži 20 g gela.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna tuba (ukupno 20 g gela) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put b.b.

Vršac

### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03967-19-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 01.07.2004

Datum poslednje obnove dozvole: 08.07.2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2021.