SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Klindamicin HF, 300 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju
INN: klindamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula (2 mL) rastvora za injekciju/infuziju sadrži 300 mg klindamicina (u obliku klindamicin-fosfata).
Jedan mililitar rastvora za injekciju/infuziju sadrži 150 mg klindamicina (u obliku klindamicin-fosfata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzilalkohol 9 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.
Bistar rastvor, bezbojne do bledožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Klindamicin HF, rastvor za injekciju/infuziju indikovan je za lečenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih osetljivim mikroorganizmima na ovaj lek.
Klindamicin ne prolazi hematoencefalnu barijeru u dovoljnoj količini da bi postigao terapijske koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje kod odraslih
Uobičajena dnevna doza za lečenje intraabdominalnih infekcija, pelvičnih infekcija kod žena i drugih komplikovanih ili teških infekcija iznosi 1800 - 2700 mg, podeljeno u dve, tri ili četiri jednake doze.
U lečenju manje komplikovanih infekcija izazvanih osetljivijim uzročnicima preporučena dnevna doza iznosi 1200 - 1800 mg, podeljeno u 3 - 4 jednake doze. U infekcijama koje ugrožavaju život pacijenta uspešno se primenjuju doze do 4800 mg na dan.

Primena pojedinačne intramuskularne injekcije u dozama većim od 600 mg se ne preporučuje, kao ni primena jednočasovne infuzije u pojedinačnoj dozi višoj od 1200 mg.

Alternativno, prva doza klindamicina se može dati kao brza infuzija, a nakon toga kao kontinuirana intravenska infuzija.

Pedijatrijska populacija
Klindamicin treba dozirati na osnovu ukupne telesne mase bez obzira na gojaznost. Ukupna dnevna doza ne treba da prelazi maksimalnu preporučenu dnevnu dozu za odrasle.

Doziranje kod dece (starijih od 1 meseca)
Ozbiljne infekcije: 15-25 mg/kg/dan podeljeno u tri ili četiri jednake doze.
Veoma teške infekcije: 25-40 mg/kg/dan podeljeno u tri ili četiri jednake doze. U teškim infekcijama preporuka je da se deci, bez obzira na telesnu masu, ne daje manje od 300 mg/dan.

Doziranje kod novorođenčadi (uzrasta do 1 meseca)
15-20 mg/kg/dan podeljeno u 3 do 4 jednake doze, primenjenih intramuskularno ili intravenski. Kod prevremeno rođenih beba je potrebno smanjiti dozu.
* Bezbednost i odgovarajuće doziranje kod odojčadi starosti manje od mesec dana nisu do kraja utvrđeni (videti odeljak 4.4).

Doziranje kod starijih
Farmakokinetičke studije su pokazale da ne postoje klinički značajne razlike u kinetici klindamicina nakon oralne i parenteralne primene kod starijih i mlađih osoba sa očuvanom funkcijom jetre i očuvanom funkcijom bubrega (u skladu sa uzrastom). Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu klindamicina kod starijih osoba sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (u skladu sa uzrastom) (videti odeljak 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega
Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre
Nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Način primene
Parenteralna primena (intramuskularna i intravenska primena).

Pre intravenske primene leka Klindamicin HF, rastvor za injekciju/infuziju se mora razblažiti i dati u intravenskoj infuziji u trajanju od 10-60 minuta (videti na kraju odeljka „Način primene i priprema rastvora za infuziju“).
Ukoliko se lek Klindamicin HF primenjuje intramuskularno, nije potrebno prethodno razblaživanje.

Način primene i priprema rastvora za infuziju
Koncentracija klindamicina u rastvoru za infuziju ne bi trebalo da bude veća od 18 mg/mL, a brzina primene infuzije ne bi trebalo da prelazi 30 mg/min.
Klindamicin-fosfat je kompatibilan sa rastvorom 5% glukoze i rastvorom 0,9% natrijum-hlorida.
Uobičajena priprema rastvora za intravensku primenu i trajanje infuzije su dati u Tabeli:

Doza	*Rastvarač*	*Vreme*
300 mg	50 mL	10 min
600 mg	50 mL	20 min
900 mg	50-100 mL	30 min
1200 mg	100 mL	40 min

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na klindamicin, linkomicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- primena kod pacijenata sa dijarejom ili inflamatornom bolešću creva.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost
Teške reakcije preosetljivosti, uključujući teške kožne reakcije, kao što su reakcije na lekove praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom *DRESS*), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična

epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) su prijavljene kod pacijenata koji su na terapiji klindamicinom. Ako postoji preosetljivost ili teška kožna reakcija, terapiju sa klindamicinom treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Mere opreza

Dijareja povezana sa *Clostridium difficile*

Klindamicin treba primenjivati samo za lečenje ozbiljnih infekcija. Prilikom razmatranja terapije klindamicinom lekar treba da razmotri tip infekcije, ali i potencijalni rizik od nastanka dijareje koja se može javiti, jer su zabeleženi slučajevi kolitisa u toku, kao i dve do tri nedelje nakon prestanka primene klindamicina. Studije pokazuju da je toksin koji proizvodi klostridija (posebno *C. difficile*) glavni uzročnik kolitisa izazvanog antibioticima.
Kolitis je bolest koja može imati klinički spektar od blage, vodene dijareje to teške, dugotrajne dijareje, praćene leukocitozom, groznicom ili teškim abdominalnim grčevima (koji mogu biti povezani sa prolaskom krvi i mukusa). Ukoliko se ne primeni odgovarajuća terapija, može doći do razvoja peritonitisa, šoka i toksičnog megakolona, koji može imati smrtni ishod.
Kolitis izazvan antibioticima može imati teži tok kod starijih ili oslabljenih pacijenata. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu kliničke slike, ali može biti potkrepljena i endoskopskom potvrdom pseudomembranoznog kolitisa. Prisustvo bolesti dalje je moguće potvrditi pregledom kulture stolice na *Clostridium difficile,* kao i testiranjem uzoraka stolice na toksine *Clostridium difficile.*

Upotreba antibiotika dovodi do poremećaja normalne crevne flore i prekomernog rasta *Clostridium difficile.* Kolitis nastao zbog *Clostridium difficile* je prijavljen prilikom upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i klindamicin.
Clostridium difficile proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju dijareje povezane sa *Clostridium difficile* (CDAD) i primarni je uzrok kolitisa povezanog sa upotrebom antibiotika.

Važno je uvek uzeti u obzir dijagnozu CDAD kod pacijenata koji su na terapiji antibioticima. Dijareja može progredirati do kolitisa, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.8), a koji po težini kliničke slike može varirati od blagog do kolitisa sa smrtnim ishodom.
Ukoliko se posumnja ili se potvrdi nastanak dijareje ili kolitisa povezanog sa primenom antibiotika, treba hitno obustaviti dalju primenu antibiotika, uključujući i klindamicin, i primeniti odgovarajuće terapijske mere. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku creva su kontraindikovani u ovoj situaciji.

Poseban oprez je potreban prilikom primene klindamicina kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju neko gastrointestinalno oboljenje, a posebno kolitis.

Neosetljivi organizmi

Upotreba klindamicin-fosfata može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih organizama, posebno kvasaca.

Produžena upotreba antibiotika, pa i klindamicina, može dovesti do superinfekcije mikroorganizmima rezistentnim na te antibiotike.

Difuzija klindamicina u cerebrospinalnu tečnost

Klindamicin ne prolazi hematoencefalnu barijeru u dovoljnoj količini da bi postigao terapijske koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti, pa ga ne bi trebalo primenjivati u terapiji meningitisa.

Testovi funkcije jetre i bubrega tokom produžene terapije

U slučaju produžene terapije potrebno je periodično praćenje krvne slike, kao i testova funkcije jetre i bubrega. Ovakav monitoring se preporučuje i kod odojčadi starosti manje od godinu dana. Bezbednost i odgovarajuće doziranje kod odojčadi starosti manje od mesec dana nisu do kraja utvrđeni.

Akutna bubrežna oboljenja, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, zabeležena su retko.
Kod pacijenata koji pate od već postojeće bubrežne disfunkcije ili uzimaju istovremeno nefrotoksične lekove, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.8).

Ukrštena rezistencija
Postoji mogućnost za nastanak ukrštene rezistencije sa makrolidima i linkozaminima za neke bakterijske sojeve, pa je potreban oprez (videti odeljak 5.1).

Upotreba kod pacijenata sa atopijskim sindromom
Klindamicin treba primenjivati s oprezom kod atopičnih osoba, npr. sa astmom ili alergijom.

Upotreba kod pacijenata koji uzimaju oralne kontraceptive
Antibiotici mogu redukovati efikasnost oralnih kontraceptiva, pa treba razmotriti dodatne mere kontracepcije.

Bolus injekcija
Prilikom intravenske primene, klindamicin-fosfat se mora razblažiti i dati u obliku infuzije, u toku 10-60 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Benzilalkohol
Lek Klindamicin, rastvor za injekciju/infuziju sadrži benzilalkohol (vidite odeljak 2). Konzervans benzilalkohol može izazvati reakcije preosetljivosti.
Intravenska primena benzilalkohola povezana je sa ozbiljnim neželjenim reakcijama i smrtnim ishodom kod pedijatrijskih pacijenata uključujući novorođenčad („sindrom dahtanja“).
Iako uobičajene terapijske doze ovog leka sadrže količine benzilalkohola koje su značajno manje od onih koje mogu izazvati „sindrom drhtanja”, nije poznato kolika je minimalna količina benzilalkohola kod koje se može javiti toksičnost. Lekove koji sadrže benzilalkohol ne bi trebalo koristiti kod novorođenčadi, osim ukoliko to nije neophodno i ne postoje druge terapijske opcije. Veća je verovatnoća za pojavu toksičnih efektata kod prevremeno rođenih beba i kod odojčadi male telesne mase.
Nemojte koristiti duže od nedelju dana kod male dece (mlađe od 3 godine), osim ukoliko je neophodno.

Važno je uzeti u obzir ukupnu količinu primljenog benzilalkohola iz svih izvora, a ukoliko se lek primenjuje u velikim dozama, potreban je poseban oprez, kod osoba sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, kao i kod trudnica ili dojilja, zbog povećanog rizika od akumulacije leka i razvoja toksičnosti (metabolička acidoza).
Benzilalkohol može proći placentu (videti odeljak 4.6).

Natrijum
Klindamicin, rastvor za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmoL (23 mg) natrijuma u jednoj ampuli od 2 mL, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Klindamicin primenjen parenteralnim putem može da izazove neuromuskularnu blokadu i na taj način da pojača dejstvo lekova koji blokiraju neuromišićnu sinapsu, pa je stoga potreban oprez kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima.

Postoji ukrštena rezistencija sa linkomicinom.

In vitro studije kompatibilnosti uz monitoring od 24 sata, na sobnoj temperaturi, koristeći koncentracije ne veće od 6 mg/mL, nisu pokazale inaktivaciju ili fizičku inkompatibilnost prilikom primene klindamicin-fosfata sa intravenskim rastvorima koji sadrže natrijum-hlorid, glukozu ili kalijum.

Sledeći lekovi su fizički inkompatibilni sa klindamicin-fosfatom: ampicilin-natrijum, fenitoin-natrijum, barbiturati, aminofilin, kalcijum-glukonat, magnezijum-sulfat, ceftriakson-natrijum, difenilhidantion, idarubicin i ranitidin-hidrohlorid. Rastvori soli klindamicina imaju nizak pH i sa razlogom se može očekivati inkompatibilnost sa alkalnim lekovima ili lekovima koji su nestabilni na niskoj pH.

Antagonisti vitamina K

Zabeležene su promene testova koagulacije (produženje protrombinskog vremena i INR-a) i/ili pojačano krvarenje kod pacijenata koji su istovremeno primali klindamicin i antagoniste vitamina K (varfarin, acenokumarol, fluindion). Neophodan je stoga češći monitoring testova koagulacije kod pacijenata koji su na terapiji nekim od antagonista vitamina K.

Istovremena primena klindamicina sa inhibitorima jetrinih izoenzima CYP3A4 i CYP3A5

Klindamicin se prevashodno metaboliše preko izoenzima CYP3A4, a u manjoj meri preko CYP3A5 do glavnog metabolita klindamicin-sulfoksida i sporednog metabolita N-desmetilklindamicina. Iz tog razloga, inhibitori CYP3A4 i CYP3A5 mogu smanjiti klirens klindamicina, dok induktori ovih izoenzima mogu uticati na povećanje klirensa klindamicina. Ukoliko se istovremeno sa klindamicinom primenjuju jaki induktori izoenzima CYP3A4, kao što je rifampicin, potrebno je pratiti da li je eventualno došlo do smanjenja efikasnosti klindamicina.

In vitro studije ukazuju da klindamicin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6 izoenzim, a samo umereno inhibira CYP3A4. Iz tog razloga, ne očekuju se klinički značajne interakcije između klindamicina i lekova koji se metabolišu putem ovih izoenzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na pacovima i kunićima sa oralno i potkožno primenjenim klindamicinom, nisu ukazale na postojanje štetnog uticaja na plodnost, ili na fetus, osim u dozama koje su uzrokovale maternalnu toksičnost. Rezultati dobijeni iz studija na životinjama ne mogu se uvek ekstrapolirati na ljude.
Klindamicin prolazi kroz placentu kod žena. Nakon ponovljenog doziranja, koncentracije u amnionskoj tečnosti su bile približno 30% koncentracija u krvi majke.

Lek Klindamicin, rastvor za injekciju/infuziju sadrži benzilalkohol kao konzervans. Benzilalkohol može proći placentu (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama sprovedenim kod trudnica, sistemska primena klindamicina tokom drugog i trećeg trimestra nije bila povezana sa povećanom incidencom kongenitalnih anomalija. Nisu sprovedene adekvatne kliničke studije kod trudnica u prvom trimestru trudnoće.
Klindamicin se može koristiti u trudnoći samo ukoliko lekar proceni da je to neophodno.

Dojenje
Klindamicin se izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.2), a neželjena dejstva (npr. dijareja, krv u stolici i osip) su uočena kod novorodenčadi/odojčadi čije su majke na terapiji klindamicinom i koje doje.

Lek Klindamicin, rastvor za injekcije sadrži benzilalkohol kao konzervans (videti odeljak 4.4).

Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija/uzdrži od terapije sa klindamicinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost
Studije plodnosti sprovedene na pacovima koji su dobijali klindamicin u oralnom obliku nisu pokazale nikakav štetan uticaj klindamicina na plodnost ili sposobnost parenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Klindamicin HF nema ili ima zanemarljiv uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća tabela sadrži neželjene reakcije zabeležena u kliničkim studijama u periodu postmarketinškog praćenja koja su razvrstana po klasama sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana sledećom konvencijom: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000) i veoma retko (<1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	**Povremena (≥ 1/1000 do < 1/100)**	**Retko (≥ 1/10000 do < 1/1000)**	**Veoma retko (< 1/10000)**	**Nepoznata učestalost (ne može se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka)**
Infekcije i infestacije	Pseudo-membrano-zni kolitis *#				*Clostridium difficile* kolitis*, vaginalna infekcija*
Poremećaj i krvi i limfnog sistema					Agranulocitoza* neutropenija* leukopenija* trombocitopenija *, eozinofilija
Poremećaj i imunskog sistema					Anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, hipersenzitivnost *
Poremećaj i nervnog sistema		disgeuzija			
Kardiološk i poremećaji		kardiopulmonar ni arest†§			
Vaskularni poremećaji	tromboflebi tis†	hipotenzija†§			
Gastrointe stinalni poremećaji		dijareja, nauzeja			bolovi u stomaku, povraćanje
Hepatobili jarni poremećaji					žutica*
Poremećaj i kože i potkožnog tkiva	Makulo-papulozna ospa	urtikarija *erythema multiforme*, pruritus,			toksična epidermalna nekroliza (TEN)*, *Stevens Johnson*-ov sindrom (SJS)*, reakcija na lek praćena eozinofilijom i

					sistemskim simptomima (*DRESS* sindrom)*, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)*, angioedem*, eksfolijativni dermatitis*, bulozni dermatitis*, morbilifomni osip*
Poremećaj i bubrega i urinarnog sistema					akutno oštećenje bubrega#
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol†, apsces na mestu primene†			lokalna iritacija†*
Ispitivanja	Izmenjeni testovi funkcije jetre				

* Neželjene reakcije zabeležene u periodu postmarketinškog praćenja
† Neželjene reakcije se odnose samo na na farmaceutske oblike leka za injekcionu primenu
#videti odeljak 4.4
§Retko prijavljene reakcije nakon previše brze intravenske primene (videti odeljak 4.2).

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifičnih mera lečenja za slučaj predoziranosti klindamicinom.
Poluvreme eliminacije iz seruma je 2,4 sata. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu efikasne u otklanjanju klindamicina iz krvi.
Ukoliko se javi alergijska reakcija, primenjuju se uobičajene hitne terapijske mere, uključujući primenu kortikosteroida, adrenalina i antihistaminika.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; linkozamidi
ATC kod: J01FF01

Mehanizam dejstva
Klindamicin je antibiotik iz grupe linkozamida sa primarno bakteriostatskim dejstvom protiv gram-pozitivnih aerobnih i velikog broja anaerobnih bakterija. Linkozamidi kao što je klindamicin inhibiše ranu fazu sinteze proteina vezujući se za 50S subjedinicu ribozoma bakterije, slično dejstvu makrolida (kao npr. eritromicina). Dejstvo klindamicina je prevashodno bakteriostatsko, mada u visokim koncentracijama može biti i blago baktericidno za osetljive sojeve.
Iako je klindamicin-fosfat inaktivan u *in vitro* uslovima, brzom hidrolizom u *in vivo* uslovima prelazi u aktivni klindamicin. Prilikom primene uobičajenih doza, klindamicin ispoljava bakteriostatsku aktivnost *in vitro*.

Farmakodinamsko dejstvo
Efikasnost zavisi od vremena tokom koga je koncentracija aktivne supstance u krvi iznad vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (%T/MIC) za datog uzročnog agensa.

Rezistencija
Rezistencija na klindamicin se najčešće zasniva na sledećim mehanizmima: mutacije na mestu vezivanja antibiotika za rRNK ili porast vezivanja metil- grupa za 23S rRNK na 50S subjedinici ribozoma. Ovo može uticati i na ukrštenu rezistenciju sa makrolidima i streptograminima (MLSB fenotip). Rezistencija je ponekad rezultat promena na ribozomalnim proteinima. Takođe, rezistencija na klindamicin može biti indukovana makrolidima kod bakterijskih izolata koji su rezistentni na makrolide.
Inducibilna rezistencija se može videti na testovima (disk-difuzioni test). Manje mogući načini nastanka rezistencije uključuju modifikaciju antibiotika i aktivni efluks.

Postoji potpuna ukrštena rezistencija između klindamicina i linkomicina. Kao i u slučaju mnogih drugih antibiotika, incidencija rezistencije varira u zavisnosti od uzročnika i geografskog područja.
Rezistencija na klindamicin je veća kod meticilin-rezistentnih stafilokoka i penicilin-rezistentnih pneumokoka nego kod sojeva koji su osetljivi na ove antibiotike.
Većina gram-negativnih aerobnih bakterija, uključujući *Enterobacteriaceae,* su rezistentne na klindamicin. Klindamicin pokazuje ukrštenu rezistenciju sa linkomicinom. U *in vitro* uslovima, neki sojevi stafilokoka rezistentni na eritromicin su brzo razvili rezistenciju i na klindamicin. Mehanizam rezistencije je isti kao kod eritromicina: metilacija mesta vezivanja za ribozom, hromozomska mutacija proteina ribozoma i u nekoliko izolata stafilokoka, enzimska inaktivacija preko plazmidom posredovane adeniltransferaze.

Antimikrobna aktivnost
U *in vitro* uslovima klindamicin je pokazao aktivnost protiv većine izolata sledećih mikroorganizama:

Aerobne bakterije

Gram-pozitivne bakterije
- *Staphylococcus aureus* (meticilin-osetljivi sojevi)
- Koagulaza-negativni *staphylococci* (meticilin-osetljivi sojevi)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicilin-osetljivi sojevi)
- Beta-hemolitički streptokok (grupa A, B, C i G)
- Viridans grupa streptokoka
- *Corynebacterium spp.*

Gram-negativne bakterije
Chlamydia trachomatis

Anaerobne bakterije

Gram-pozitivne bakterije
Actinomyces spp.
Clostridium spp. (osim *Clostridium difficile*)
Eggerthella (Eubacterium) spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp. (Finegoldia magna, Micromonas micros)
Propionibacterium acnes

Gram-negativne bakterije
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Glivice
Pneumocystis jirovecii

Protozoe
Toxoplasma gondii
Plasmodium falciparum.

Granične vrednosti
Rasprostranjenost stečene rezistencije kod nekih sojeva razlikuje se po mestu i vremenu. Zbog toga su, naročito zbog odgovarajućeg lečenja teških infekcija, lokalni podaci o bakterijskoj rezistenciji neophodni. U slučaju da je, na osnovu lokalnih podataka o rezistenciji, opravdanost upotrebe klindamicina pod sumnjom, treba konsultovati stručnjaka da bi se odredila odgovarajuća terapija. Naročito kod neuspešnog lečenja teških infekcija, treba da se razmotri mikrobiološka dijagnoza uzročnika i njihove osetljivosti na klindamicin.
Rezistencija je obično definisana preko graničnih vrednosti koje su ustanovljene od strane EUCAST (Evropski Komitet za ispitivanje antimikrobne osetljivosti - *European Commitee on Antimicrobial Susceptibility testing*).

EUCAST Granične vrednosti su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. EUCAST Kriterijumi za određivanje osetljivosti na klindamicin

	Vrednosti MIC (mg/L)		**Dijametar zone (mm)[a]**	
Mikroorganizam	**S≤**	**R>**	**S≥**	**R<**
Staphylococcus spp.	0,25	0,5	22	19
Streptococcus (grupa A, B, C i G)	0,5	0,5	17	17
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5	19	19
Viridans grupa streptococci	0.5	0.5	19	19
Gram-pozitivne anaerobne	4	4	NA	NA
Gram-negativne anaerobne	4	4	NA	NA
Corynebacterium spp.	0,5	0,5	20	20
[a] Koncentracija klindamicina u disku 2 mikrograma NA – nije primenljivo S – osetljiv, R - rezistentan				

EUCAST QC raspon za MICvrednosti i dijametar zone su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2. EUCAST kontrola kvaliteta raspona vrednosti za klindamicin (validacija rezultata testova osetljivosti)

QC soj	**Raspon vrednosti MIC (mikrograma/mL)**	**Raspon vrednosti za disk-difuzioni metod (dijametar zone - mm)**
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
Streptococcus Pneumoniae ATCC 49619	0,03–0,125	22-28

ATCC® – Zaštićena oznaka za Američki tip kulture soja

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte karakteristike aktivne supstance

Nakon parenteralne primene, biološki neaktivan klindamicin-fosfat hidrolizuje u klindamicin. Prilikom intramuskularne primene klindamicin-fosfata u dozi od 300 mg, prosečne maksimalne koncentracije u plazmi od 6 mikrograma/mL se postižu u roku od tri sata, a prilikom primene 600 mg se postiže 9 mikrograma/mL. Kod dece, maksimalne koncentracije se postižu u roku od sat vremena. Prilikom primene istih doza intravenskim putem, već pred kraj infuzije postižu se maksimalne koncentracije od 7 i 10 mikrograma/mL.

Klindamicin se široko distribuira u telesna tkiva i tečnosti, uključujući i kosti, ali ne prelazi u cerebrospinalnu tečnost u klinički značajnim terapijskim koncentracijama.

Koncentracije leka u mleku dojilja su do 3,8 mikrograma/mL, ubrzo nakon i.v. primene doze od 600 mg, da bi se smanjile na oko 1 mikrograma/mL, za oko 2 h. Maksimalne koncentracije leka (C_{max}.) nakon oralne primene nisu poznate, ali su registrovane koncentracije do 1,2 mikrograma/mL u mleku dojilja, nakon oralne primene doze od 150 mg. Klindamicinprolazi kroz placentu u krv fetusa i u mleko dojilja.

Visoke koncentracije se postižu i u žuči. Akumulira se u leukocitima i makrofagama. Više od 90% klindamicina u cirkulaciji je vezano za proteine plazme. *In vitro* studije na mikrozomima jetre i creva kod čoveka pokazale su da se klindamicin prevashodno oksidiše preko enzima CYP3A4, a veoma malo preko CYP3A5, do klindamicin-sulfoksida i minor metabolita N-desmetilklindamicina. Poluvreme eliminacije je 2-3 sata, iako može biti produženo kod prevremeno rođenih beba i pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Kindamicin se metabolišе i stvaraju se aktivni N-demetil i sulfoksidni metaboliti i neki neaktivni metaboliti. Oko 10 % leka se izlučuje urinom kao aktivan lek ili metabolit, a oko 4% preko fecesa; ostatak se izlučuje u obliku neaktivnih metabolita. Izlučivanje je sporo i traje nekoliko dana. Dijalizom se ne može efikasno ukloniti lek iz krvi.

Gojazni pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 do 18 godina i gojazni mladi uzrasta od 18 do 20 godina:
Analiza farmakokinetičkih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 2 do 18 godina) i mladih (uzrasta od 18 do 20 godina), pokazala je da klirens i volumen distribucije klindamicina, kada se propiše u odnosu na ukupnu telesnu masu, uporediv je između pacijenata koji su gojazni i onih koji to nisu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

Nisu rađene dugoročne studije sa klindamicinom kod životinja, da bi se utvrdio njegov karcinogeni potencijal.

Mutagenost
Rađeni su testovi genotoksičnosti (mikronukleusni test pacova i Ames-ov test reverznih mutacija na salmoneli). Oba testa su bila negativna.

Uticaj na plodnost
Studije plodnosti na pacovima kad je oralno primenjivan klindamicin u dozama do 300 mg/kg/dan (što predstavlja 1,1 puta veću od najveće preporučene doze kod ljudi, bazirano na mg/m^2) nisu pokazale uticaj na plodnost i parenje.
U embrio-fetalnim studijama na pacovima (oralno primenjivan klindamicin) i studijama na pacovima i kunićima (potkožno primenjivan klindamicin), nije zapažena razvojna toksičnost, sem za doze za koje utvrđeno da izazivaju maternalnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzilalkohol
Dinatrijum-edetat
Natrijum-hidroksid
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvori soli klindamicina imaju nizak pH i sa razlogom se može očekivati inkompatibilnost sa alkalnim preparatima ili lekovima koji su nestabilni na niskoj pH.
Sledeći lekovi su fizički inkompatibilni sa klindamicin-fosfatom: ampicilin-natrijum, fenitoin-natrijum, barbiturati, aminofilin, kalcijum-glukonat, magnezijum-sulfat, ceftriakson-natrijum, ciprofloksacin, difenilhidantion, idarubicin-hidrohlorid i ranitidin-hidrohlorid.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Dokazana je hemijska i fizička stabilnost u primeni do 1 sata na temperaturi do 25 °C nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 1 h na temperaturi do 25 °C osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25ºC.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I. Intermedijarno pakovanje leka je blister. U jednom blisteru se nalazi 5 ampula.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

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

Uputstvo o razblaživanju leka pre primene

Pre intravenske primene klindamicin se **mora** razblažiti i dati u intravenskoj infuziji u trajanju od 10-60 min.

Koncentracija klindamicina u rastvoru za infuziju ne bi trebalo da bude veća od 18 mg/mL, a brzina primene infuzije ne bi trebalo da prelazi 30 mg/min.

Klindamicin-fosfat je kompatibilan sa rastvorom 5% glukoze i rastvorom 0,9% natrijum-hlorida.

Uobičajena priprema rastvora za intravensku primenu i trajanje infuzije su:

Doza	*Rastvarač*	*Vreme*
300 mg	50 mL	10 min
600 mg	50 mL	20 min
900 mg	50-100 mL	30 min
1200 mg	100 mL	40 min

Ukoliko se primenjuje intramuskularno, nije potrebno prethodno razblaživanje klindamicina.

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

Videti inkompatibilnosti u odeljku 6.2.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000456590 2023

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

Datum prve dozvole: 16.04.1987.
Datum poslednje obnove dozvole: 18.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2024.