

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

CLIDACIN® BA FREE, 150 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: klindamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 150 mg klindamicina (u obliku klindamicin-fosfata).

1 ampula od 4 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 600 mg klindamicina (u obliku klindamicin-fosfata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan do smeđežut rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek CLIDACIN BA FREE je indikovano za lečenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih osetljivim mikroorganizmima.

Klindamicin ne prolazi hematoencefalnu barijeru u dovoljnoj količini da bi postigao terapijske koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Parenteralna primena (intramuskularna ili intravenska primena).

Pre intravenske primene, lek CLIDACIN BA FREE se **mora** razblažiti i dati u sporu intravenskoj infuziji u trajanju od 10-60 minuta (videti kraju odeljka *Način primene i priprema rastvora za infuziju*).

Lek CLIDACIN BA FREE se može primeniti intramuskularno nerazblažen.

Doziranje kod odraslih:

Uobičajena dnevna doza za lečenje intraabdominalnih infekcija, pelvičnih infekcija kod žena i drugih komplikovanih ili ozbiljnih 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 primeniti kao pojedinačna brza infuzija koja je nakon toga praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece (uzrasta iznad 1 meseca):

Ozbiljne infekcije: 12 – 25 mg/kg/dan podeljeno u 3 ili 4 jednake doze.

Veoma teške infekcije: 25 – 40 mg/kg/dan podeljeno u 3 ili 4 jednake doze. Kod teških infekcija, 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 ili 4 jednake doze, primenjene intramuskularno ili intravenski. Kod malih, prevremeno rođenih beba potrebno je smanjiti dozu. (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 očuvanom funkcijom bubrega (u skladu sa uzrastom) (videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci).

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 i priprema rastvora za infuziju

NAPOMENA: Nije potrebna posebna oprema za otvaranje ampule. Vrat ampule je unapred zasečen na mestu suženja.

Koncentracija klindamicina u rastvoru za infuziju ne sme da bude veća od 18 mg/mL, a brzina infuzije ne sme 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 minuta
600 mg	50 mL	20 minuta
900 mg	50-100 mL	30 minuta
1200 mg	100 mL	40 minuta

4.3. Kontraindikacije

Klindamicin je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na linkomicin, klindamicin, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Upotreba kod pacijenata sa dijarejom ili inflamatornom bolešću creva.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lekaPreosetljivost

Kod pacijenata koji su na terapiji klindamicinom prijavljene su teške reakcije preosetljivosti, uključujući teške reakcije kože, kao što su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Ukoliko dođe do pojave reakcija preosetljivosti ili teške reakcije kože, treba prekinuti primenu klindamicina i primeniti odgovarajuće terapijske mere (videti odeljak 4.3 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ukoliko se primenjuje u velikim zapreminama treba činiti to uz oprez, a poželjno je primenjivati kao kratkotrajnu terapiju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Mere opreza:

Dijareja povezana sa *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium Difficile associated diarrhea*, CDAD)

Klindamicin treba primenjivati samo kod lečenja ozbiljnih infekcija. Prilikom razmatranja terapije klindamicinom, lekar treba da ima na umu tip infekcije i potencijalni rizik od nastanka dijareje, jer je bilo prijavljenih slučajeva kolitisa tokom ili čak dve ili tri nedelje nakon primene klindamicina.

Istraživanja ukazuju da toksin(i) klostridije (posebno *Clostridium difficile*) predstavlja(ju) glavni uzrok pojave kolitisa izazvanog antibioticima. Kolitis je oboljenje koje se javlja u kliničkom spektru od blage, vodene dijareje to teške, uporne dijareje, praćene leukocitozom, povišenom telesnom temperaturom, teškim abdominalnim grčevima koji mogu biti povezani sa prolaskom krvi i sluzi. Ukoliko se dozvoli progresija, može doći do peritonitisa, šoka i toksičnog megakolona. Ovo može imati smrtni ishod.

Kolitis izazvan antibioticima može imati teži tok kod starijih ili kod oslabljenih pacijenata. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu kliničke slike, ali može biti potkrepljena endoskopskom potvrdom pseudomembranoznog kolitisa. Prisustvo bolesti može biti potvrđeno nalazom *Clostridium difficile* iz kulture stolice na selektivnim podlogama i ispitivanjem uzoraka stolice na toksine *Clostridium difficile*.

Upotreba antibiotika menja normalnu floru debelog creva i dovodi do prekomernog rasta *C.difficile*. Ovo je zabeleženo prilikom upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i klindamicin. *C.difficile* proizvodi toksine A i B, koji doprinose razvoju dijareje povezana sa *Clostridium difficile* (CDAD), i primarni je uzrok kolitisa izazvanog antibioticima.

Važno je razmotriti dijagnozu CDAD kod pacijenata koji su posle primene antibiotika imali dijareju. Dijareja može da uznapreduje do kolitisa izazvanog antibioticima, terapiju antibioticima, uključujući i klindamicin, treba prekinuti i odmah započeti primenu odgovarajućih terapijskih mera. U svim situacijama, lekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindikovani.

Klindamicin treba propisivati uz oprez pacijentima sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja, naročito kolitisa.

Neosetljivi mikroorganizmi

Primena klindamicin-fosfata može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama, naročito gljivica.

Produžena primena klindamicina, kao i bilo kog antiinfektiva, može dovesti do superinfekcije usled rezistencije mikroorganizama na klindamicin.

Pošto ne prolazi u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost, klindamicin ne treba primenjivati u terapiji meningitisa.

Primena kod dece mlađe od godinu dana

U slučaju produžene terapije potrebno je periodično praćenje krvne slike, kao i testova funkcije jetre i bubrega i kod dece mlađe od godinu dana. Nije utvrđena bezbednost i odgovarajuće doziranje kod dece mlađe od mesec dana.

Ukrštena rezistencija

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

Primena kod atopičnih pacijenata

Klindamicin treba primenjivati uz oprez kod atopičnih pacijenata, posebno sa astmom.

Primena kod pacijenata koji koriste oralne kontraceptive

Primena antibiotika može da smanji efikasnost oralnih kontraceptivnih pilula. Tokom terapije antibioticima treba koristiti dodatnu kontraceptivnu zaštitu.

Bolus injekcija

Klindamicin-fosfat se ne sme primeniti nerazblažen u vidu intravenske bolus injekcije, već isključivo u vidu infuzije u trajanju od 10 do 60 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Klindamicin primenjen putem injekcije pokazuje svojstva neuromuskularne blokade, koja mogu da dovedu do pojačavanja dejstva drugih neuromuskularnih blokatora. Zato se mora koristiti uz oprez kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima.

Postoji ukrštena rezistencija sa linkomicinom.

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

Sledeći lekovi su fizički inkompatibilni sa klindamicin-fosfatom: ampicilin, fenitoin-natrijum, barbiturati, aminofilin, kalcijum-glukonat, magnezijum-sulfat, ceftriakson-natrijum, difenilhidantion, idarubicin-hidrochlorid i ranitidin-hidrochlorid. 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 (npr. varfarin, acenokumarol, fluindion). Zbog toga, potrebno je češće pratiti testove koagulacije kod pacijenata koji su na terapiji nekim od antagonista vitamina K.

Istovremena primena klindamicina sa inhibitorima CYP3A4 i CYP3A5

Klindamicin se prevashodno metaboliše preko 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 povećati klirens klindamicina. U prisustvu jakih induktora CYP3A4, kao rifampicin, potrebno je pratiti gubitak efikasnosti klindamicina.

In vitro studije ukazuju da klindamicin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6, a samo umereno inhibira CYP3A4. Zato, klinički značajne interakcije između klindamicina i istovremeno primljenih lekova koji se metabolišu putem ovih CYP izoenzima su malo verovatne.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i kunićima nisu ukazale na postojanje štetnog uticaja na plodnost ili na oštećenje fetusa usled oralne i supkutane primene klindamicina, osim u dozama koje su prouzrokovale toksičnost kod majke. Reproductivne studije na životinjama ne predviđaju uvek isti odgovor kod ljudi.

Klindamicin prolazi kroz placentu kod žena. Nakon ponovljenog doziranja, koncentracije u amnionskoj tečnosti su bile približno 30% koncentracija u krvi majke.

U kliničkim ispitivanjima na trudnicama, sistemska primena klindamicina u toku drugog i trećeg trimestra nije povezana sa povećanom učestalošću kongenitalnih anomalija. Ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolisane studije na trudnicama u prvom trimestru trudnoće.

Klindamicin se može koristiti u trudnoći samo ako je neophodno.

Dojenje

Klindamicin se izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.2) i zabeležena su neželjena dejstva (npr. dijareja, krv u stolici i osip) kod dojene novorođenčadi/odojčadi majki koje su na terapiji klindamicinom.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom CLIDACIN BA FREE mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom CLIDACIN BA FREE za ženu.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti na pacovima koji su primali klindamicin oralno nisu pokazala nikakve štetna dejstvena plodnost ili sposobnost parenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek CLIDACIN BA FREE nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja 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 ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ 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.

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Pseudomembranozni kolitis *#				<i>Clostridium difficile</i> kolitis*, vaginalna infekcija*
Poremećaji krvi i limfnog sistema					Agranulocitoza* neutropenija* leukopenija* trombocitopenija* eozinofilija
Poremećaji imunskog sistema					Anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, hipersenzitivnost*
Poremećaji nervnog sistema		Disgeuzija			

Kardiološki poremećaji		Kardiopulmonalni arrest†§			
Vaskularni poremećaji	Tromboflebitis†	Hipotenzija†§			
Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja, mučnina			Bolovi u stomaku, povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji					Žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makulopapulozna ospa	Urtikarija, <i>erythema multiforme</i> , pruritus			Toksična epidermalna nekroliza (TEN)*, <i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom (SJS)*, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)*, angioedem*, eksfolijativni dermatitis*, bulozni dermatitis*, morbiliformna ospa*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Bol†, apsces na mestu injekcije†			Iritacija na mestu injekcije†*
Ispitivanja	Izmenjeni testovi funkcije jetre				

* Neželjene reakcije zabeležene u periodu postmarketinškog praćenja

† Neželjene reakcije se odnose samo na farmaceutске oblike leka za injekcionu primenu

videti odeljak 4.4

§ Retko prijavljene reakcije nakon previše brze intravenske primene (videti odeljak 4.2).

Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Prijavlјivanje 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 terapijskih mera u slučaju predoziranja.

Poluvreme eliminacije iz seruma je 2,4 sata. Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu efikasne u otklanjanju klindamicina iz seruma. Ukoliko se jave neželjene reakcije alergijskog tipa, treba primeniti uobičajene hitne terapijske mere, uključujući kortikosteroide, adrenalin i antihistaminike.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, linkozamidi

ATC šifra: J01FF01

Mehanizam dejstva

Klindamicin je antibiotik iz grupe linkozamida sa primarno bakteriostatskim dejstvom protiv gram-pozitivnih aerobnih i širokog spektra anaerobnih bakterija. Linkozamidi kao što je klindamicin inhibiraju 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 *in vitro* ispoljava bakteriostatsko dejstvo.

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 B (MLS_B fenotip). Rezistencija je ponekad rezultat promena na ribozomalnim proteinima. Takođe, rezistencija na klindamicin može biti inducirana makrolidima kod bakterijskih izolata koji su rezistentni na makrolide.

Inducibilna rezistencija se može videti na testovima (disk-difuzioni test) ili u bujonu. Manje verovatni 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*, rezistentna je 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.

Gljivice

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 Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

EUCAST Granične vrednosti su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. EUCAST Kriterijumi za određivanje osetljivosti na klindamicin

Mikroorganizam	Vrednosti MIC (mg/L)		Dijametar zone (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≤	R >
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus (grupa A, B, C, G)</i>	0,5	0,5	17	17

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Viridans grupa streptococci</i>	0,5	0,5	19	19
Gram-pozitivne anaerobne	4	4	NA	NA
Gram-negativne anaerobne	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5	20	20
^a Koncentracija klindamicina u disku 2 µg NA (engl. <i>not applicable</i>)-nije primenljivo S-osetljiv, R-rezistentan				

EUCAST QC raspon za MIC vrednosti 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)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06-0,25	23-29
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> 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.

Zabeležene koncentracije u majčinom mleku kod žena iznose do 3,8 mikrograma/mL neposredno nakon intravenske primene doze od 600 mg, nakon čega njihova vrednost pada do 1 mikrograma/mL približno 2 sata nakon primene. Vrednost C_{max} nakon oralne primene nije poznata, ali nakon oralne primene doze od 150 mg, zabeležene su vrednosti koncentracija u mleku do 1,2 mikrograma/mL. Klindamicin prolazi kroz placentalnu barijeru u krvotok fetusa i prolazi u majčino mleko.

Visoke koncentracije klindamicina se postižu i u žuči. Akumulira se u leukocitima i makrofagima. 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 sporednog metabolita N-desmetilklindamicina. Poluvreme eliminacije je 2-3 sata, iako može biti produženo kod prevremeno rođenih beba i pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega.

Klindamicin se metabolizuje i stvaraju se aktivni N-demetil i sulfoksidni metaboliti, kao i neki neaktivni metaboliti. Otprilike 10% leka se izlučuje urinom kao aktivan lek ili metabolit, a otprilike 4% preko fecesa;

ostatak se izlučuje u obliku neaktivnih metabolita. Izlučivanje je sporo i traje nekoliko dana. Dijalizom se lek ne može efikasno ukloniti iz krvi.

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.

Uticao na plodnost

Studije fertiliteta na pacovima kad je oralno primenjivan klindamicin u dozama do 300 mg/kg/dan (što predstavlja približno 1,1 puta veću od najveće preporučene doze kod ljudi, bazirano na mg/m²) 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, osim za doze za koje utvrđeno da izazivaju maternalnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat;
Natrijum-hidroksid;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvori klindamicin soli imaju nizak pH i opravdano se može očekivati da su inkompatibilni sa baznim preparatima ili sa lekovima koji su nestabilni na niskim pH vrednostima. Sledeći lekovi su inkompatibilni sa klindamicinom: ampicilin-natrijum, aminofilin, barbiturati, kalcijum-glukonat, ceftriakson-natrijum, ciprofloksacin, idarubicin-hidrohlorid, magenzijum-sulfat, fenitoin-natrijum i ranitidin hidrohlorid.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: upotrebiti odmah. Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 24 sata na 25°C. 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 biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se rastvaranje/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I, spakovana u PVC uložak.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi PVC uložak sa jednom ampulom (1x4 mL) i Uputstvom 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

BEOCOMPASS DOO BEOGRAD Zvečanska 60/22, Beograds

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

515-01-03540-19-001

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

Datum prve dozvole: 18.12.2014.

Datum obnove dozvole: 27.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2020.