

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Klindamicin, 300 mg/2 mL, rastvor za injekciju

INN: klindamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ampula (2 mL) sadrži:

klindamicin 300 mg
(u obliku klindamicin-fosfata)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzilalkohol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor, bezbojne do bledožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klindamicin je indikovano za lečenje ozbiljnih infekcija izazvanih Gram-pozitivnim bakterijama, stafilokokama (koje proizvode i koje ne proizvode penicilinaze), streptokokama (osim *Streptococcus faecalis*) i pneumokokama. Pored toga indikovano je i za lečenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih osjetljivim anaerobnim bakterijama.

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

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Parenteralna primena (intramuskularna i intravenska primena).

Pre intravenske primene klindamicin rastvor za injekciju se **mora** razblažiti i dati u intravenskoj infuziji u trajanju od 10-60 min (videti na kraju odeljka *Način primene i pripreme rastvora za infuziju*). Ukoliko se primenjuje intramuskularno, nije potrebno prethodno razblaživanje klindamicina.

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 osjetljivijim 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.

Nije preporučeno u pojedinačnoj dozi intramuskularno dati više od 600 mg, kao ni više od 1200 mg u pojedinačnoj dozi u jednočasovnoj infuziji.

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

Doziranje kod dece (starijih od 1 meseca)

Ozbiljne infekcije: 15-25 mg/kg/dan podeljeno u tri ili četiri jednake doze.

Vrlo 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, datih 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 peroralne i parenteralne primene kod starijih i mladih osoba sa normalnom funkcijom jetre i normalnom funkcijom bubrega (u skladu sa uzrastom). Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu klindamicina kod starijih osoba sa normalnom 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.

U slučajevima infekcije sa beta-hemolitičkim streptokokom, terapiju klindamicinom nastaviti najmanje 10 dana da bi se verovatnoća nastanka reumatske groznice i glomerulonefritisa svela na najmanju moguću meru.

Način primene i pripreme rastvora za infuziju

Koncentracija klindamicina u rastvoru za infuziju ne bi trebalo da bude viša 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:

<i>Doza</i>	<i>Rastvarač</i>	<i>Vreme</i>
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 bilo koji pomoćni sastojak leka (posebno benzilalkohol, videti odeljak 6.1)
- primena kod pacijenata sa dijarejom ili inflamatornom bolešću creva.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Klindamicin bi trebalo koristiti samo za lečenje ozbiljnih infekcija. Prilikom razmatranja terapije klindamicinom lekar bi trebalo 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.

Antibiotici dovode do poremećaja normalne crevne flore i preteranog rasta *C.difficile*. Kolitis nastao zbog *Clostridium difficile* je prijavljen prilikom upotrebe skoro svih antibiotika (uključujući i klindamicin).

Studije pokazuju da su toksini klostridije (naročito toksini A i B koje proizvodi *Clostridium difficile*) glavni i direktni uzročnici kolitisa koji nastaje kao posledica upotrebe antibiotika. Kolitis je bolest koja može imati klinički spektar od blage, vodene dijareje do 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 biti fatalan.

Teži oblici dijareje češće se javljaju kod starijih ili oslabljenih pacijenata. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu kliničke slike, ali može biti potkrepljena i endoskopskom potvrdom pseudomembranoznog kolitisa. Prisustvo oboljenja dalje je moguće potvrditi pregledom kulture stolice na *Clostridium difficile*, kao i testiranjem uzoraka stolice na toksine *C. difficile*.

Na dijareju (nastala zbog *C.difficile*) treba uvek pomisliti 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 fatalnog.

Ukoliko se posumnja ili se potvrdi nastanak dijareje ili kolitisa povezanog sa primenom antibiotika, trebalo bi 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.

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.

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.

Produžena upotreba antibiotika, pa i klindamicina, može dovesti do superinfekcije mikroorganizmima rezistentnim na te antibiotike. Isto tako, prilikom upotrebe klindamicina može doći do preteranog rasta rezistentnih mikroorganizama, pre svega gljivica.

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

Klindamicin treba primenjivati s oprezom kod atopičnih osoba, npr. sa astmom ili alergijom.

Antibiotici mogu redukovati efikasnost oralnih kontraceptiva, pa treba razmotriti dodatne mere kontracepcije.

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

Klindamicin, rastvor za injekcije sadrži benzilalkohol. Prijavljena je povezanost intravenske primene benzilalkohola sa ozbiljnim neželjenim reakcijama kod pedijatrijskih pacijenata, uključujući neonatuse ("gasping sindrom" - čiji su simptomi depresija centralnog nervnog sistema, metabolička acidoza, otežano i naporno disanje, hematološke abnormalnosti i kardiovaskularna insuficijencija).

Iako uobičajene terapijske doze ovog leka sadrže količine benzilalkohola koje su značajno manje od onih koje mogu izazvati "gasping sindrom", nije poznato kolika je minimalna količina benzilalkohola koja je toksična. Lek bi trebalo koristiti kod dece samo ukoliko ne postoje druge terapijske opcije. Ukoliko se lek primenjuje u velikim dozama, potreban je poseban oprez, a terapija bi trebalo da traje što kraće kod osoba sa

oštećenom funkcijom jetre ili bubrega zbog povećanog rizika od akumulacije leka i razvoja toksičnosti (metabolička acidoza).

Veća je verovatnoća za pojavu toksičnih efekata kod prevremeno rođenih beba i kod odojčadi male telesne mase. Proizvode koji sadrže benzilalkohol ne bi trebalo primenjivati kod novorođenčadi, sem ukoliko to nije neophodno.

Benzilalkohol može proći placentu, pa klindamicin rastvor za injekciju treba koristiti u toku trudnoće samo ukoliko lekar proceni da je to potrebno (*videti odeljak 4.6*).

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-hidrohlorid i ranitidin-hidrohlorid. Rastvori soli klindamicina imaju nizak pH i sa razlogom se može očekivati inkompatibilnost sa alkalnim preparatima 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 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 i posledično povećati njegovu koncentraciju u krvi, dok induktori ovih izoenzima mogu uticati na povećanje klirensa i eventualno smanjenje dejstva leka. Ukoliko se istovremeno sa klindamicinom primenjuju jaki induktori izoenzima, kao što je rifampicin, potrebno je pratiti da li je eventualno došlo do umanjenja terapijskog efekta klindamicina.

In vitro studije ukazuju da klindamicin ne inhibiše CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6 izoenzim, a samo umereno inhibiše 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 zečevima sa oralno i potkožno primenjenim klindamicinom, nisu ukazale na postojanje štetnog uticaja na plodnost, ili na fetus, osim kod doza 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 amnijskoj tečnosti su bile približno 30% od koncentracija u krvi majke.

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 malformacija. 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 primenjen oralno ili parenteralno, nalazi u majčinom mleku u koncentracijama od 0,7-3,8 mikrograma/mL. Zbog opasnosti od javljanja potencijalno ozbiljnih neželjenih dejstava kod odojčadi, klindamicin ne bi trebalo primenjivati u toku dojenja.

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

Nije utvrđeno da klindamicin ima uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Neželjene reakcije koje su se javile u post-marketingškom periodu prikazane su kosim slovima. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$).

	Česta ($\geq 1/100$, <1/10)	Povremena ($\geq 1/1000$, <1/100)	Retka ($\geq 1/10000$ 0, <1/1000)	Veoma retka ($< 1/10000$ 0)	Nepoznata učestalost (ne može se utvrditi iz raspoloživih 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 arest†§			
Vaskularni poremećaji	tromboflebitis†	hipotenzija†§			
Gastrointestinalni poremećaji		nauzeja, dijareja			bolovi u stomaku, povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji					Žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	makulopapulozna osipa	erythema multiforme, pruritus, urtikarija			<i>Stevens Johnson-</i> ov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)*, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)*, angioedem*, eksfolijativni dermatitis*, bulozni dermatitis*, morbiliformna osipa*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol†, apsces na mestu primene†			lokalna iritacija†*
Ispitivanja	Abnormalni testovi funkcije jetre				

* Neželjene reakcije registrovane post-marketiški

† Neželjene reakcije se odnose samo na parenteralne preparate

#videti deo 4.4

§Retko prijavljene reakcije nakon previše brze intravenske primene (videti deo 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 plazme je 2,4 sata. Hemodijaliza i peritoneumska dijaliza nisu efikasne u otklanjanju klindamicin-fofata 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

Klindamicin je antibiotik iz grupe linkozamida sa primarno bakteriostatskim dejstvom protiv Gram-pozitivnih aerobnih i velikog broja anaerobnih bakterija. Linkozamidi kao što je klindamicin inhibišu 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.

Farmakodinamski efekti

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 između klindamicina i streptogramina (MLSB 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). 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 plazmidske adeniltransferaze.

Antimikrobna aktivnost

U *in vitro* uslovima klindamicin je aktivan protiv 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. (*Finnegoldia 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</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> (grupa A, B, C i G)	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</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aKoncentracija klindamicina u disku 2 µg
NA – nije primenljivo
S – osetljiv, R - rezistentan

EUCAST QC opseg za MICvrednosti i dijametar zone su prikazane u tabeli 2.

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

QC soj	Opseg vrednosti MIC (mcg/mL)	Opseg 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 distribuiše u telesna tkiva i tečnosti, uključujući i kosti, ali ne prelazi u cerebrospinalnu tečnost u klinički značajnim terapijskim koncentracijama. Prolazi kroz placentu u fetalnu koncentraciju 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 vrlo 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 renalnim oštećenjem.

Klindamicin se metaboliše 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.

Farmakokinetički podaci vezani za osobine pacijenta

Nema specifičnosti. *Videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*

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 fertilitet

Studije fertiliteta 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/m²) nisu pokazale uticaj na fertilitet i parenje.

U embrio-fetalnim studijama na pacovima (oralno primenjivan klindamicin) i studijama na pacovima i zečevima (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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

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 blistra 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)

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

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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-05009-17-001

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

Datum prve dozvole: 16.04.1987.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2019.