

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klindamicin Kalceks 150 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 150 mg klindamicina (u obliku klindamicinfosfata).

Jedna ampula s 2 ml otopine sadrži 300 mg klindamicina (u obliku klindamicinfosfata).

Jedna ampula sa 4 ml otopine sadrži 600 mg klindamicina (u obliku klindamicinfosfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 6,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

pH otopine 5,5–7,0

Osmolalnost 700 do 830 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klindamicin Kalceks 150 mg/ml otopina za injekciju/infuziju je indicirana za liječenje sljedećih teških infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klindamicin kod odraslih i djece od navršenog 1 mjeseca (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- infekcije kostiju i zglobova;
- kronični sinusitis uzrokovan anaerobnim mikroorganizmima;
- infekcije donjih dišnih putova;
- komplicirane intraabdominalne infekcije;
- infekcije zdjelice i ženskih spolnih organa;
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva.

Klindamicin Kalceks može se koristiti za profilaksu u kirurgiji u slučaju alergije na beta-laktame.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje i način primjene se trebaju odrediti na temelju težine infekcije, stanja bolesnika i osjetljivosti mikroorganizma koji uzrokuje bolest. Treba uzeti u obzir lokalne smjernice.

Doziranje

Odrasli

Intramuskularna ili intravenska primjena: 1200-2700 mg/dan podijeljeno u 2-4 doze.

Uobičajena doza za infekcije intraabdominalnog područja, infekcije područja zdjelice kod žena ili druge teške infekcije je 2400-2700 mg dnevno i.v. ili i.m. primijenjeno u 2, 3 ili 4 jednake doze (bez prekoračenja maksimalne preporučene pojedinačne doze od 1200 mg i.v. ili 600 mg i.m.).

Za liječenje manje kompliciranih infekcija zbog osjetljivijih mikroorganizama koji mogu odgovoriti na niže doze: doza je 1200-1800 mg dnevno i.v. ili i.m. primijenjeno u 3 ili 4 jednake doze.

Kod životno ugrožavajućih infekcija, intravenska doza može se povećati do 4800 mg dnevno.

Profilaksa u kirurgiji

Potrebno je odrediti doziranje ovisno o tipu i trajanju kirurškog zahvata.

Uobičajena doza je 600-900 mg primijenjena svakih 4-8 sati, do kraja zahvata.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 1 mjeseca do 12 godina

20-40 mg/kg dnevno i.v. ili i.m. primijenjeno u 3 ili 4 jednake doze (vidjeti dio 4.4).

Dozu klindamicina kod djece nužno je temeljiti na ukupnoj tjelesnoj težini bez obzira na pretilost (vidjeti dio 5.2). Kod teških infekcija preporuča se djeci davati najmanje 300 mg/dan bez obzira na tjelesnu težinu. Ukupna dnevna doza ne smije premašiti maksimalnu preporučenu dnevnu dozu za odrasle.

Adolescenti stariji od 12 godina

Doze kod adolescenata starijih od 12 godina trebaju biti iste kao kod odraslih osoba, uzimajući u obzir moguće prilagodbe doze temeljne na funkciji jetre. Kod pothranjenih adolescentnih bolesnika u dobi između 12 i 18 godina, nije preporučljivo premašiti maksimalnu dozu od 40 mg/kg/dan. Ukupna dnevna doza ne smije premašiti maksimalnu preporučenu dnevnu dozu za odrasle.

Dojenčad mlađa od 1 mjeseca

Sigurnost i djelotvornost lijeka Klindamicin Kalceks kod dojenčadi mlađe od 1 mjeseca nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek eliminacije produžen je kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Međutim, kada se klindamicin primjenjuje svakih 8 sati, samo rijetko se javlja nakupljanje. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, preporuča se pratiti funkciju jetre i napredak bolesnika te, ako je moguće, preporuča se praćenje razine klindamicina u plazmi. Ukoliko je potrebno, ovisno o rezultatima, nužno je prilagoditi dozu ili intervale doziranja.

Oštećenje funkcije bubrega

Poluvijek eliminacije produžen je kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ipak, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporuča se pratiti funkciju bubrega i napredak bolesnika.

Klindamicin se ne može ukloniti hemodijalizom. Zbog toga nije potrebna dodatna doza prije i nakon hemodijalize.

Način primjene

Intramuskularna injekcija (i.m.) ili intravenska infuzija (i.v.).

Za intramuskularnu primjenu, Klindamicin Kalceks treba koristiti nerazrijeđen. Ne preporučuje se pojedinačna intramuskularna primjena za više od 600 mg klindamicina. Intramuskularna primjena je indicirana kad intravenska infuzija iz nekih razloga nije moguća.

Za intravensku primjenu, Klindamicin Kalceks **mora biti razrijeđen prije i.v. primjene** i treba se infuzirati tijekom najmanje 10-60 minuta. Koncentracija ne smije premašiti 18 mg klindamicina po ml otopine i brzina infuzije ne smije premašiti 30 mg/min. **Ne smije se nikad primjenjivati kao intravenska bolus injekcija** (može uzrokovati ozbiljne nuspojave, vidjeti dio 4.8). Ne preporučuju se intravenske infuzije za više od 1200 mg u jednom satu.

Tablica 1 Uobičajene brzine infuzije

Doza	Otapalo	Koncentracija klindamicina	Minimalno vrijeme infuzije
300 mg	50 ml	6 mg/ml	10 minuta
600 mg	50 ml	12 mg/ml	20 minuta
900 mg	50-100 ml	9 mg/ml do 18 mg/ml	30 minuta
1200 mg	100 ml	12 mg/ml	40 minuta

Za kompatibilna otapala, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, linkomicin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Teške reakcije preosjetljivosti mogu se javiti čak i nakon prve primjene. U slučaju javljanja reakcije preosjetljivosti, liječenje klindamicinom mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće standardne hitne mjere (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U nekim okolnostima, terapija klindamicinom može biti alternativni oblik liječenja kod bolesnika alergičnih na penicilin (preosjetljivost na penicilin). Nema nikakvih izvještaja o unakrsnoj alergiji između klindamicina i penicilina, a temeljeno na strukturnim razlikama između tih tvari, to nije za očekivati. Međutim, u pojedinačnim slučajevima postoje informacije o anafilaksiji (preosjetljivosti) na klindamicin kod osoba s već postojećom alergijom na penicilin. To se treba uzeti u obzir tijekom liječenja klindamicinom kod bolesnika s alergijom na penicilin.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave kao što su reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, eng. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne, prijavljene su kod bolesnika koji primaju klindamicin. Mogu se javiti čak i nakon prve primjene. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi teške kožne reakcije, treba odmah prekinuti liječenje klindamicinom te započeti odgovarajuće standardne hitne mjere. Ako je bolesnik uz primjenu klindamicina razvio ozbiljne reakcije kao što su DRESS, SJS, TEN ili AGEP, liječenje klindamicinom ne smije se nikad ponovno započeti kod tog bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji

Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru debelog crijeva što vodi do prekomjernog rasta *Clostridioides difficile*. To je zabilježeno kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući klindamicin. *C. difficile* proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju proljeva povezanog s *C. difficile* (CDAD, eng. *C. Difficile Associated Diarrhoea*) i primarni je uzrok „kolitisa povezanog s antibiotikom“.

Važno je razmotriti dijagnozu CDAD-a kod bolesnika koji su razvili proljev nakon primjene antibiotika. To može napredovati u kolitis, uključujući pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.8), koji može biti u rasponu od blagog do smrtonosnog kolitisa. Ako se sumnja na proljev povezan s antibiotikom ili kolitis povezan s antibiotikom ili su potvrđeni, liječenje antibioticima u tijeku, uključujući klindamicin, potrebno je prekinuti i odmah započeti odgovarajuće terapijske mjere. Lijekovi koji usporavaju peristaltiku kontraindicirani su u ovom slučaju.

Terapija klindamicinom povezuje se s pseudomembranskim kolitisom tijekom i do 2 do 3 tjedna nakon liječenja klindamicinom koji može biti smrtonosan, a koji je povezan s teškim i perzistirajućim proljevom. Treba paziti kod propisivanja klindamicina bolesnicima koji imaju sklonost gastrointestinalnim bolestima, osobito kolitisu. Kolitis povezan s antibiotikom i proljev su učestaliji i teži kod oslabjelih i/ili starijih bolesnika (> 60 godina).

Poremećaji u neuromuskularnom prijenosu

Kod bolesnika s poremećajima u neuromuskularnom prijenosu (npr. mijastenija gravis, Parkinsonova bolest) oprez treba biti povećan, budući da se klindamicin povezuje s neuromuskularnom blokadom i produljivanjem blokiranja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). *In vitro* klindamicin pokazuje inhibiranje acetilkolinškog receptora za nikotin.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Tijekom dugotrajnog liječenja, funkciju jetre i bubrega nužno je redovito pratiti.

Poluvrijeme eliminacije produljeno je kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prijavljeni su rijetki slučajevi akutnog oštećenja bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega. U bolesnika koji otprije boluju od oštećenja funkcije bubrega ili istodobno uzimaju nefrotoksične lijekove, potrebno je razmotriti praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

Prekomjerni rast neosjetljivih organizama

Primjena klindamicina može također rezultirati prerastanjem neosjetljivih organizama, osobito gljivica.

Difuzija u cerebrospinalnu tekućinu

Budući da klindamicin ne difundira adekvatno u cerebrospinalnu tekućinu, ne smije se primjenjivati u liječenju meningitisa.

Ostalo

Potreban je oprez u bolesnika s atopijskim oboljenjima.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 6,5 mg natrija po ml otopine, što odgovara 0,33 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neuromuskularni blokatori

Klindamicin može pojačati djelovanje neuromuskularnih blokatora. Zbog toga nužno ga je primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji primaju takve lijekove.

Antagonisti vitamina K

Prijavljeni su povećani rezultati koagulacijskih testova (PV/INR) i/ili krvarenje kod bolesnika liječenih klindamicinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol i fluindion). Nužno je stoga učestalo kontrolirati koagulacijske testove kod bolesnika liječenih antagonistima vitamina K.

Drugi antibakterijski lijekovi

Dokazano je postojanje antagonizma između klindamicina i eritromicina *in vitro*. Zbog mogućeg kliničkog značaja ova dva lijeka ne smiju se primjenjivati istodobno.

Inhibitori i induktori enzima CYP

Klindamicin se pretežno metabolizira putem CYP3A4 i u manjoj mjeri preko CYP3A5 u glavni metabolit klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin. Stoga inhibitori CYP3A4 i CYP3A5 mogu smanjiti klirens klindamicina. Induktori CYP3A4 i CYP3A5 mogu povećati klirens klindamicina. Ako se klindamicin koristi zajedno s jakim inhibitorima CYP3A4 kao što je rifampicin, nužno je nadzirati bolesnike zbog smanjene učinkovitosti liječenja.

In vitro istraživanja ukazuju da klindamicin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6 te samo umjereno inhibira CYP3A4. Zbog toga su klinički važne interakcije između klindamicina i istodobno primijenjenih lijekova metaboliziranih putem ovih enzima CYP malo vjerojatne.

Imunosupresivni lijekovi

Klindamicin može utjecati na koncentracije ciklosporina i takrolimusa u krvi. Tijekom liječenja klindamicina preporučuje se praćenje razine ciklosporina/takrolimusa u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U kliničkim ispitivanjima na trudnicama, sistemska primjena klindamicina tijekom 2. i 3. tromjesečja nije bila povezana s povećanom učestalosti urođenih abnormalnosti. Nema prikladnih, dobro kontroliranih ispitivanja na trudnicama tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Kod ljudi klindamicin prolazi kroz placentu.

Klindamicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je apsolutno neophodan.

Dojenje

Nakon sistemske primjene uočeno je da se klindamicin pojavljuje u ljudskom mlijeku u rasponu od < 0,5 do 3,8 µg/ml. Klindamicin može potencijalno imati negativan učinak na intestinalnu floru dojenčeta sa simptomima kao što su proljev ili krv u stolici ili svrbež. Ne preporuča se primjenjivati klindamicin tijekom dojenja, a odluka mora biti ili prestati dojiti ili izabrati drugu mogućnost liječenja. Nužno je odvagovati koristi dojenja za dojenče naspram kliničke potrebe za klindamicinom za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klindamicin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Tablica 2 ispod navodi nuspojave identificirane kroz iskustva kliničkih ispitivanja i postmarketinška iskustva. Nuspojave su svrstane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kako slijedi: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Najučestalije nuspojave su gastrointestinalne, pretežno proljev. Gastrointestinalne nuspojave javljaju se u otprilike 8 % bolesnika.

Tablica 2 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije	Pseudomembranoz				<i>Clostridioides</i>

i infestacije	ni kolitis*#				<i>difficile</i> kolitis*#, vaginalne infekcije*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	Granulocitopenija			Agranulocitoza*, neutropenija*, trombocitopenija*, leukopenija*, trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava			Angioedem		Anafilaktički šok*, anafilaktoidne reakcije*#, anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*+
Poremećaji živčanog sustava		Disgeuzija, neuromuskularna blokada			Promjene u mirisu
Srčani poremećaji		Kardiorespiratorni zastojš			
Krvožilni poremećaji	Tromboflebitis ****	Hipotenzijaš			
Poremećaji probavnog sustava	Upala sluznice usta, proljev**	Bolovi u trbuhu, ezofagitis, mučnina, povraćanje		Dispepsija	
Poremećaji jetre i žuči					Žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makulopapularni osip	Koprivnjača, erythema multiforme, svrbež			Toksična epidermalna nekroliza (TEN)*#, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) *#, reakcija na lijek/egzantem od lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*#, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) *#, ekfolijativni dermatitis*, bulozni dermatitis*, morbiliformni osip*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Akutno oštećenje bubrega#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Otvrdnuće na mjestu primjene injekcije***	Bol na mjestu uboda, sterilni apsces na mjestu primjene injekcije***			Iritacija na mjestu primjene injekcije*
Pretrage	Abnormalni rezultati testova funkcije jetre, povećanje transaminaza u serumu				

* Nuspojave identificirane iz postmarketinškog iskustva.

** Često blage po prirodi i često se rješavaju tijekom ili nakon prestanka liječenja. Ove nuspojave ovise o načinu primjene i doziranju.

*** Mogu se javiti lokalno nakon i.m. injekcije.

**** Nakon i.v. primjene.

- + Nakon brze i.v. injekcije, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti u obliku naleta crvenila ili osjećaja mučnine.
- # Vidjeti dio 4.4.
- § Uzrok kardiorespiratornog zastoja i hipotenzije prijavljeni su nakon prebrze i.v. primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje i proljev.

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite u uklanjanju klindamicina iz seruma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ATK oznaka: J01FF01

Mehanizam djelovanja

Klindamicin je linkozamidni antibiotik koji inhibira bakterijsku sintezu proteina. Veže se na podjedinicu bakterijskog ribosoma 50S i djeluje i na sintezu i translacijski proces u ribosomima. Iako je klindamicinfosfat neaktivan *in vitro*, brza hidroliza *in vivo* pretvara ovu tvar u antibakterijski aktivan klindamicin.

Klindamicin pokazuje bakteriostatsku aktivnost *in vitro* pri uobičajenim dozama.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost se povezuje s površinom ispod krivulje koncentracije i vremena nevezane frakcije lijeka koji premašuje minimum inhibitorne koncentracije (MIC) patogena (fAUC/MIC).

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na klindamicin najčešća je zbog mutacija na mjestu vezanja antibiotika na rRNA ili metilacije specifičnih nukleotida na 23S RNA ribosomske podjedinice 50S. Ove promjene mogu se odrediti unakrsnom rezistencijom na makrolide i streptogramine B (MLS_B rezistencija) *in vitro*.

Rezistencija je povremena zbog promjena na ribosomskim proteinima.

Rezistencija na klindamicin može biti inducibilna makrolidima u bakterijskim izolatima otpornim na makrolide.

Inducibilna rezistencija može se dokazati disk testom (D-zona test) ili na hranjivom bujonu. Rjeđe opaženi rezistencijski mehanizmi uključuju modifikaciju antibiotika i aktivni efluks. Postoji potpuna unakrsna rezistencija klindamicina i linkomicina. Kao kod mnogih antibiotika, incidencija rezistentnosti varira ovisno o bakterijskim vrstama i geografskom području. Incidencija rezistencije na klindamicin je veća među izolatima stafilokoka rezistentnim na meticilin i izolatima pneumokoka rezistentnim na penicilin, nego među organizmima osjetljivima na te lijekove.

Većina *S. aureus* rezistentnih na meticilin (MRSA) pokazuje konstitutivni tip MLS_B rezistencije te je stoga otporan na klindamicin. Infekcije izazvane stafilokokima rezistentnim na makrolide ne bi se smjele liječiti klindamicinom, također i kad je dokazana osjetljivost *in vitro*, jer bi liječenje moglo dovesti do selekcije mutanata s konstitutivnom MLS_B rezistencijom.

Sojevi s konstitutivnom MLS_B rezistencijom pokazuju potpunu unakrsnu rezistenciju klindamicina s linkomicinom, makrolidima (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin, spiramicin), kao i streptograminom B.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za klindamicin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može za odabrane vrste varirati geografski i s vremenom, te su lokalne informacije o rezistenciji poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, potrebno je zatražiti savjet stručnjaka kad je lokalna prevalencija takva da je djelotvornost lijeka upitna, barem u nekim vrstama infekcija.

Mikrobiološka dijagnoza s potvrdom patogena i njegove osjetljivosti na klindamicin preporučuje se osobito kod teških infekcija ili neuspjelih terapija.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (osjetljivi na meticilin i koagulaza-negativni stafilokoki osjetljivi na meticilin)

Streptococcus, skupine A, B, C i G

Streptococcus pneumoniae (izolati osjetljivi na penicilin)

Streptococcus pyogenes

Streptokoki skupine viridans

Anaerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Actinomyces israelii

Cutibacterium acnes

Peptoniphilus spp.¹

Propionibacterium spp.¹

Anaerobni gram-negativni mikroorganizmi

Fusobacterium spp. (isklj. *F. varium*)

Prevotella spp.

Veillonella spp.¹

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis

Gardnerella vaginalis

*Chlamydophila pneumoniae*¹

*Mycoplasma hominis*¹

¹ Prilikom izdavanja tablica, nisu bili dostupni ažurirani podaci. Za pretpostavljanje osjetljivosti, koriste se primarna literatura, znanstvena standardna literatura i terapijske preporuke.

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (rezistentan na meticilin)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Corynebacterium spp.

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Moraxella catarrhalis

Anaerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Clostridioides difficile

Anaerobni gram-negativni mikroorganizmi

Bacteroides spp.

Inherentno rezistentni sojevi

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Ostali mikroorganizmi

Ureaplasma urealyticum

Mycoplasma pneumoniae

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne injekcije 600 mg klindamicinfosfata vršne koncentracije klindamicina u rasponu između 5 i 10 µg/ml opažene su u razdoblju od 1 do 4 sata nakon primjene. Nakon intravenske infuzije od 300 mg kroz 10 minuta i 600 mg kroz 20 minuta, vršne koncentracije u serumu na kraju infuzije su 7 µg/ml, odnosno 10 µg/ml.

Vrijednosti klindamicina u serumu mogu se održati iznad minimalnih inhibitornih koncentracija za većinu osjetljivih mikroorganizama *in vitro*, primjenom klindamicinfosfata svakih 8-12 sati kod odraslih i svakih 6-8 sati kod djece starije od 3 godine intravenskom infuzijom. Stalna koncentracija postiže se nakon treće doze.

Distribucija

Vežanje proteina je između 40 % i 94 %. Klindamicin lako prodire u većinu tjelesnih tekućina i tkiva (uključujući kosti) i prema tome je alternativa za teško dostupna žarišta infekcije kao što su infekcije mekog tkiva i akutni i kronični osteomijelitis. Otprilike 40 % (20-75 %) razine u serumu postiže se u koštanom tkivu, u majčinom mlijeku 50-100 %, u sinovijalnoj tekućini 50 %, u sputumu 30-75 %, u peritonealnoj tekućini 50 %, u fetalnoj krvi 40 %, u gnoju 30 %, u pleuralnoj tekućini 50-90 %. Međutim, klindamicin ne prodire u cerebrospinalnu tekućinu, čak ni u slučajevima meningitisa. Nakon višestrukih doza, koncentracije u amnionskoj tekućini bile su otprilike 30 % koncentracije u majčinoj krvi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja na ljudskoj jetri i crijevnim mikrosomima pokazala su da se klindamicin uglavnom oksidira putem CYP3A4, uz manji doprinos CYP3A5, stvarajući metabolite klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin.

Poluvijek klindamicina u plazmi je 2,4 sata. Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom i umjerenom do teškom insuficijencijom jetre, poluvijek je produžen.

Eliminacija

Nakon parenteralne primjene, otprilike 15 % primijenjene doze izlučuje se u urin. Izlučivanje je uglavnom putem žuči i stolice kao biološki neaktivni metaboliti.

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkoviti načini liječenja za uklanjanje klindamicina iz seruma.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije klindamicina u serumu povećavaju se linearno s povećanjem doze.

Posebne skupine

Pretili pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do < 18 godina i pretili odrasle osobe u dobi od 18 do 20 godina

Farmakokinetička ispitivanja kod pretilih pedijatrijskih bolesnika (2 do < 18 godina) i pretilih odraslih osoba u dobi od 18 do 20 godina pokazuju da su klirens i volumen distribucije klindamicina, normalizirani na ukupnu tjelesnu težinu, usporedivi između pretilih i nepretilih bolesnika.

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja na starijim ispitanicima (61-79 godina) i mlađim odraslim osobama (18-39 godina) pokazuju da sama dob ne mijenja farmakokinetiku klindamicina (klirens, poluvrijeme eliminacije, volumen distribucije i AUC nakon i.v. primjene klindamicina).

Oštećenje funkcije bubrega

Poluvrijeme klindamicina u serumu neznatno je povećano kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Kancerogenost

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti na životinjama nisu provedena.

Mutagenost

Provedena ispitivanja genotoksičnosti uključuju ispitivanje mikronukleusa kod štakora i Amesovo ispitivanje reverzije za Salmonella. Rezultati oba ispitivanja bili su negativni.

Reproduktivna toksičnost

U studijama fetalnog razvoja embrija kod štakora s oralnim doziranjem i studijama fetalnog razvoja embrija kod štakora i kunića sa supkutanim doziranjem, razvojna toksičnost primijećena je samo kod doza koje su rezultirale toksičnošću za majku.

Reproduktivna ispitivanja na životinjama nisu uvijek prediktivna za odgovor kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev edetat

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Sljedeći lijekovi fizikalno su nekompatibilni s klindamicinfosfatom: ampicilin, fenitoinnatrij, barbiturati, aminofilin, kalcijev glukonat, magnezijev sulfat, ceftriaksonnatrij, ciprofloksacin, idarubicinklorid i ranitidinklorid.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Rok valjanosti nakon otvaranja ampule: Ovaj lijek potrebno je odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti nakon razrjeđenja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 48 sata pri temperaturi od 25 °C i temperaturi od 2-8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duže od 24 sata pri temperaturi 2-8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml ili 4 ml otopine napunjene u bezbojne, staklene ampule s lomom u jednoj točki. Svako pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

Samo za jednokratnu uporabu. Bacite sav neiskorišteni dio.

Prije uporabe, ovaj lijek nužno je vizualno pregledati. Ne smije se koristiti ako postoje bilo kakvi vidljivi znakovi propadanja (npr. čestice). Smije se koristiti samo prozirna otopina bez vidljivih čestica.

Može se razrijediti s:

- 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za infuziju
- 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze za infuziju.

Koncentracija klindamicina u otapalu ne smije prelaziti 18 mg/ml. Za dodatne preporuke o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-409070833

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -