

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klindamicin hameln 150 mg/ml otopina za injekciju / infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži klindamicinfosfat koji odgovara 150 mg klindamicina.

Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži klindamicinfosfat koji odgovara 300 mg klindamicina.

Svaka ampula s 4 ml otopine sadrži klindamicinfosfat koji odgovara 600 mg klindamicina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaki ml otopine sadrži 9 mg benzilnog alkohola – pogledajte dio 4.4.

Svaki ml otopine sadrži do 8,6 mg natrija – pogledajte dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, bezbojna do blago žućkasta obojena otopina, bez vidljivih čestica.

pH 5,5 – 7,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klindamicin hameln je namijenjen liječenju sljedećih teških infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima kod odraslih i djece starije od 4 tjedna (pogledajte dio 5.1):

- Infekcije kostiju i zglobova;
- Kronični sinusitis;
- Infekcije donjih dišnih putova;
- Komplikirane intraabdominalne infekcije;
- Infekcije zdjelice i ženskih spolnih organa;
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

- Za liječenje teških infekcija:
 - 1800 do 2700 mg klindamicina na dan, što odgovara 12 do 18 ml Klindamicina hameln, podijeljeno u dvije do četiri jednake doze, obično u kombinaciji s antibiotikom koji dobro djeluje protiv aerobnih gram-negativnih bakterija, osobito u slučajevima:
 - Intraabdominalnih infekcija (kao što su peritonitis i abdominalni apsces)
 - Infekcija zdjelice i ženskih spolnih organa (kao što su upalna bolest zdjelice (PID), endometritis, infekcije perivaginalnog područja, apscesi jajnika i jajovoda, salpingitis i zdjelični celulitis)
 - Sumnja na polimikrobne plućne infekcije (kod aspiracijske upale pluća, plućnih apscesa, nekrotizirajuće upale pluća i empijema).
- Za liječenje manje teških infekcija
 - 1200 mg do 1800 mg klindamicina na dan, što odgovara 8 do 12 ml Klindamicina hameln podijeljeno u tri ili četiri jednake doze.

Kod infekcija opasnih po život mogu se dati doze do 4800 mg/dan.

Pojedinačne intramuskularne doze veće od 600 mg klindamicina ili doze intravenske infuzije veće od 1200 mg klindamicina u jednom satu se ne preporučuju.

Pedijatrijska populacija

Klindamicin hameln sadrži benzilni alkohol, stoga se ne smije primjenjivati kod nedonoščadi ili novorođenčadi, te se treba koristiti s oprezom kod djece starije od četiri tjedna – pogledajte dio 4.4.

Djeca starija od 1 mjeseca do 12 godina

Za teške infekcije kod djece, minimalna preporučena doza je 300 mg/dan bez obzira na tjelesnu težinu. Ovisno o težini infekcije; preporučuje se 20-40 mg/kg/dan podijeljeno u tri ili četiri jednake doze.

Klindamicin hameln se ne smije koristiti duže od tjedan dana kod djece mlađe od 3 godine zbog povećanog rizika od akumuliranja benzilnog alkohola (pogledajte dio 4.4).

Starije osobe

Poluvijek, volumen distribucije i klirens, te volumen apsorpcije nakon primjene klindamicinfosfata ne mijenjaju se sa starijom dobi. Analiza podataka iz kliničkih studija nije pokazala nikakvo povećanje toksičnosti povezano s dobi. Stoga na doziranje kod bolesnika koji su starije osobe ne smije utjecati samo dob. Pogledajte dio 4.4 za druge čimbenike koji bi se trebali uzeti u obzir.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s oštećenjem jetre umjerenog do teškog stupnja, poluvijek eliminacije klindamicina je produžen. Smanjenje doziranja obično nije potrebno ako se klindamicin primjenjuje svakih 8 sati. Međutim, treba se pratiti koncentracija klindamicina u plazmi kod pacijenata s teškom insuficijencijom jetre. Ovisno o rezultatima, ta mjera može rezultirati smanjenjem doze ili povećanjem intervala između doza.

Oštećenje bubrega

Kad postoji bolest bubrega, poluvijek eliminacije se produžuje; međutim, u slučaju umjerenog smanjenja funkcije bubrega nije potrebno smanjiti dozu. Ipak, treba se pratiti koncentracija u plazmi kod pacijenata s teškom bubrežnom insuficijencijom ili anurijom. Ovisno o rezultatima, ta mjera može rezultirati smanjenjem doze ili povećanjem intervala između doza od 8 ili čak 12 sati.

Doziranje u slučaju hemodijalize

Klindamicin se ne može ukloniti hemodijalizom. Stoga nije potrebna nikakva dodatna doza prije ili nakon hemodijalize.

Trajanje liječenja

U slučaju dokazane infekcije β -hemolitičkim streptokokima ili sumnje na istu, liječenje klindamicinom treba se nastaviti kroz najmanje 10 dana radi zaštite od naknadne reumatske groznice ili glomerulonefritisa.

Budući da ovaj lijek sadrži benzilni alkohol, kod male djece (mlađe od 3 godine) ne smije se koristiti duže od 7 dana, osim ako je duže trajanje liječenja izričito potrebno (pogledajte dio 4.4).

Način primjene

Za intramuskularnu injekciju ili intravensku infuziju nakon razrjeđivanja.

Ovaj lijek se NE SMIJE primjenjivati kao intravenska bolus injekcija, budući da brza intravenska injekcija nerazrijeđenog klindamicina može dovesti do zastoja srca (pogledajte dio 4.4).

Intravenska infuzija

Za korištenje putem intravenske infuzije, ovaj lijek **mora se** razrijediti. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, pogledajte dio 6.6. Pojedinačnom infuzijom ne smije se dati više od 1200 mg klindamicina po satu. Koncentracija klindamicina ne smije prelaziti 18 mg/ml i brzina infuzije ne smije prelaziti 30 mg/min.

<u>Doza:</u>	<u>Otapalo:</u>	<u>Minimalno trajanje infuzije:</u>
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

Intramuskularna injekcija

Za korištenje putem intramuskularne injekcije, ovaj lijek treba se koristiti nerazrijeđen. Pojedinačne intramuskularne doze veće od 600 mg klindamicina se ne preporučuju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na klindamicin ili linkomicin ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške kožne nuspojave

U bolesnika koji su liječeni klindamicinom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Steven Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: također poznatu kao Lyellov sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koja može biti opasna po život ili smrtonosna.

Prilikom propisivanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih se treba pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi teških kožnih reakcija, treba se odmah prekinuti uzimanje klindamicina i razmotriti alternativno liječenje. Ako se kod bolesnika prilikom korištenja klindamicina pojavila teška reakcija kao što je DRESS, SJS, TEN ili AGEP, kod tog se bolesnika liječenje klindamicinom nikad ne smije ponovno započeti (pogledajte dijelove 4.3 i 4.8).

Potreban je oprez kod pacijenata sa:

- smanjenom funkcijom jetre i bubrega (pogledajte dio 4.2);

- poremećajima u neuromuskularnom prijenosu (miastenija gravis, Parkinsonova bolest itd.), kao i sa poviješću gastrointestinalnih poremećaja (npr. prethodne upale debelog crijeva);
- atopijskim oboljenjima.

Teške alergijske reakcije mogu se pojaviti čak i nakon prve primjene. U tom se slučaju primjena Klindamicin hameln mora odmah prekinuti i trebaju se primijeniti standardne hitne mjere.

Brza intravenska injekcija može ozbiljno utjecati na srce (pogledajte dio 4.8) i treba se izbjegavati.

Kod dojenčadi mlađe od godinu dana i pod dugotrajnom terapijom (liječenje koje traje preko 10 dana), trebaju se u redovnim intervalima pratiti hemogram, kao i funkcija jetre i bubrega.

Dugotrajna i ponovljena primjena lijeka Klindamicin hameln može dovesti do super-infekcije i/ili kolonizacije rezistentnim patogenima ili gljivicama na koži i sluznicama.

U nekim okolnostima, terapija klindamicinom može biti alternativni oblik liječenja kod pacijenata alergičnih na penicilin (preosjetljivost na penicilin). Nema nikakvih izvještaja o križnoj alergiji između klindamicina i penicilina te se, na temelju strukturalnih razlika između tih djelatnih tvari, to ne treba očekivati. Međutim, u pojedinačnim slučajevima postoje informacije o anafilaksiji (preosjetljivosti) na klindamicin kod osoba kod kojih već postoji alergija na penicilin. To se treba uzeti u obzir tijekom liječenja klindamicinom kod pacijenata alergičnih na penicilin.

Akutno oštećenje bubrega

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).

Gastrointestinalni poremećaji

O pojavljivanju proljeva vezanog uz *Clostridium difficile* (CDAD) izviješteno je prilikom korištenja gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući klindamicin. On varira od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru debelog crijeva što dovodi do prekomjernog rasta *Clostridium difficile*. Zabilježeni su slučajevi kolitisa tijekom primjene klindamicina, ili čak dva ili tri tjedna nakon toga. Bolest će se vjerojatno pojaviti s težom slikom kod starijih ili iscrpljenih bolesnika.

Clostridium difficile proizvodi toksine A i B što doprinosi razvoju CDAD-a i primarni je uzrok 'kolitisa povezanog s primjenom antibiotika'.

Prekomjerno stvaranje toksina koje proizvode sojevi *Clostridium difficile* mogu dovesti do povećanog morbiditeta i mortaliteta, a budući da takve infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju, kolektomija može biti neophodna.

Na CDAD treba posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi proljev nakon primjene antibiotika.

Nužno je pažljivo uzeti detaljnu anamnezu, budući da ima izvještaja da se CDAD može pojaviti do dva mjeseca nakon primjene ili uzimanja antimikrobnih lijekova.

Ako se sumnja na proljev ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, ili su oni potvrđeni, liječenje antibakterijskim lijekovima, uključujući klindamicin, potrebno je odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće terapijske mjere.

Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku u ovoj su situaciji kontraindicirani.

Klindamicin hameln nije prikladan za liječenje meningitisa, budući da je koncentracija antibiotika dobivena u cerebrospinalnoj tekućini nedovoljna.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol, 9 mg/ml, kao konzervans. Intravenska primjena konzervansa benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću kod pedijatrijskih pacijenata uključujući novorođenčad, koje karakteriziraju depresija središnjeg živčanog sustava, metabolička acidoza, dahtajuće disanje, kardiovaskularno zatajenje i hematološke anomalije ("sindrom dahtanja"). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može pojaviti toksičnost. Kod prerano rođene dojenčadi i dojenčadi male težine mogla bi postojati veća vjerojatnost za pojavljivanje toksičnosti. Stoga se ovaj lijek ne smije davati novorođenčadi (do starosti od 4 tjedna), osim ako se to ne smatra izričito potrebnim. Benzilni alkohol može prouzročiti alergijske reakcije.

Zbog rizika od akumuliranja i toksičnosti (metabolička acidoza) zbog benzoatne kiseline (metabolit benzilnog alkohola), kod male djece (mlađe od 3 godine) lijek se ne smije koristiti duže od jednog tjedna. U tijelu se mogu nakupiti velike količine benzilnog alkohola i mogu prouzročiti neželjene učinke (zване "metabolička acidoza"). To se treba uzeti u obzir kod trudnica i dojilja.

Velike količine trebaju se koristiti s oprezom i samo ako je potrebno, osobito kod pacijenata s oštećenjem jetre ili bubrega zbog rizika od akumuliranja i toksičnosti (metabolička acidoza).

Natrij

Ovaj lijek sadrži maksimalno 8,6 mg natrija u 1 ml otopine.

2 ml: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli od 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4 ml: Ovaj lijek sadrži do 34,4 mg natrija po ampuli od 4 ml, što odgovara 1,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Neuromuskularni blokatori

Zbog svojih svojstava neuromuskularnog blokiranja, klindamicin može pojačati učinak mišićnih relaksanasa. Kao rezultat toga, mogu se pojaviti neočekivani incidenti opasni po život tijekom kirurškog zahvata. Stoga se kod pacijenata koji primaju te lijekove Klindamicin hameln treba koristiti s oprezom.

Antagonisti vitamina K

Prijavljeni su povećani rezultati koagulacijskih testova (PV/INR) i/ili krvarenja kod bolesnika liječenih klindamicinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol i fluindion). Stoga se kod bolesnika liječenih antagonistima vitamina K učestalo trebaju provoditi koagulacijski testovi.

Induktori i inhibitori CYP3A4 i CYP3A5

Klindamicin se prvenstveno metabolizira putem citokroma CYP3A4 i u manjoj mjeri preko citokroma CYP3A5 u glavni metabolit klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin. Stoga inhibitori CYP3A4 i CYP3A5 mogu povećati koncentracije klindamicina u plazmi. Neki primjeri jakih inhibitora CYP3A4 su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir i kobicistat. Ako se klindamicin koristi zajedno s jakim inhibitorima CYP3A4, preporučuje se oprez. Induktori tih enzima mogu povećati klirens klindamicina, što rezultira smanjenim koncentracijama u plazmi. U prospektivnoj studiji uz oralno primijenjeni klindamicin, najniže koncentracije klindamicina smanjene su za 80% ako se daju istodobno s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4. Pacijente treba pratiti da li kod njih postoji smanjena učinkovitost liječenja ako se klindamicin koristi zajedno s jakim induktorima CYP3A4, kao što su rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital.

Za daljnje informacije iz *in vitro* studija o interakcijama posredovanih citokromima, pogledajte dio 5.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije o oralnoj i potkožnoj reproduktivnoj toksičnosti na štakorima i kunićima nisu pokazale nikakve dokaze o smanjenoj plodnosti ili šteti za fetus zbog klindamicina, osim kod doza koje su dovele do toksičnosti kod majke (vidjeti dio 5.3). No, ispitivanja reprodukcije na životinjama ne predviđaju uvijek odgovor kod ljudi.

U ljudi klindamicin prolazi kroz placentu. Nakon višestrukih doza, koncentracija u plodnoj vodi iznosi otprilike 30% izmjerene koncentracije u majčinoj krvi.

U kliničkim ispitivanjima, sustavna primjena klindamicina na trudnicama u drugom i trećem tromjesečju nije bila povezana s povećanom incidencijom kongenitalnih malformacija. Nema nikakvih odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Klindamicin se smije primjenjivati u trudnoći samo ako je neophodno.

Benzilni alkohol prolazi kroz placentu (vidjeti dio 4.4.)

Dojenje

Klindamicin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućeg rizika od teških nuspojava kod dojene dojenčadi kao rezultat izloženosti klindamicinu preko majčinog mlijeka i dodatnog rizika akumuliranja benzilnog alkohola i njegove toksičnosti (metabolička acidoza), Klindamicin hameln se ne smije davati dojiljama ukoliko to nije izričito potrebno (vidjeti dio 4.4).

Klindamicin može utjecati na gastrointestinalnu floru dojenčeta i izazvati proljev, kolonizaciju sluznice gljivicama (kandidijazu) ili rijetko pojavljivanje krvi u stolici, što ukazuje na mogući kolitis vezan uz antibiotik ili može izazvati preosjetljivost. Ako je potrebno intravensko liječenje dojilje klindamicinom, treba razmotriti alternativno liječenje sukladno lokalnim smjernicama antimikrobnog liječenja. Ako je liječenje klindamicinom neophodno, dojenče se treba pomno pratiti u pogledu mogućeg pojavljivanja proljeva, te osobito kad se koristi kroz duži period ili u većim dozama.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti kod štakora koji su dobili oralni klindamicin nisu pokazala nikakve učinke na plodnost ili sposobnost parenja. Nema nikakvih podataka o utjecaju klindamicina na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nuspojave kao što su omaglica, omamljenost i glavobolje mogu umanjiti sposobnost za upravljanje vozilima i rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Donja tablica navodi nuspojave prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

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

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije		Pseudomembranozni kolitis vezan uz antibiotike [#]				Kolitis uzrokovan bakterijom Clostridium difficile, vaginalne infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Agranulocitoza, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija				
Poremećaji imunološkog sustava				Vrućica izazvana lijekovima, preosjetljivost, reakcija na benzilni alkohol (“sindrom dahtanja”)	Anafilaktička reakcija [#]	<u>Anafilaktički šok,</u> <u>anafilaktoidne reakcije,</u> <u>preosjetljivost</u>
Poremećaji živčanog sustava			Disgeuzija, neuromuskularni blok			Omamljenost, omaglica, glavobolja,
Srčani poremećaji			Kardiopulmonalni zastoj*			
Krvožilni poremećaji		Tromboflebitis	Hipotenzija*			
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, bolovi u trbuhu, povraćanje, mučnine					
Poremećaji jetre i žuči					Prolazni hepatitis s kolestatskom žuticom	Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Makulopapularni osip, morbiliformni osip, urtikarija		Toksična epidermalna nekroliza (TEN: također poznata kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov	Osip i pojavljivanje plikova (reakcije preosjetljivosti)	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

				sindrom (SJS), angioedem, eksfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis, multiformni eritem, pruritus, vaginitis		(AGEP)
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva					Poliartritis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Akutno oštećenje bubrega#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol, apsces na mjestu primjene injekcije			Iritacija na mjestu primjene injekcije
Pretrage		Abnormalni rezultati testova funkcije jetre				

Pogledajte dio 4.4

* Prijavljeno je u rijetkim slučajevima nakon prebrze intravenske primjene (pogledajte dio 4.2)

Nuspojave vezane uz benzilni alkohol

Razne teške nuspojave kao što su problemi s disanjem (tj. “sindrom dahtanja”) sa smrtonosnim ishodom kod novorođenčadi, rizik akumuliranja i toksičnost uz metaboličku acidozu kod pacijenata s oštećenjem jetre ili bubrega te kod trudnica i dojilja povezuju se s intravenskom primjenom benzilnog alkohola (pogledajte dio 4.4).

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Dosada nisu uočeni nikakvi simptomi predoziranja. Hemodijaliza i peritonejska dijaliza nisu učinkovite u uklanjanju klindamicina iz seruma. Ne postoji nikakav poznati specifični antidot. Klindamicin se primjenjuje preko infuzije, stoga ispiranje želuca nije od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Premda je klindamicinfosfat neaktivan *in vitro*, ta tvar se brzom *in vivo* hidrolizom pretvara u antibakterijski aktivan klindamicin.

Klindamicin se veže na podjedinicu 50S bakterijskih ribosoma, slično makrolidima kao što je eritromicin, i inhibira sintezu proteina. Djelovanje klindamicina je pretežno bakteriostatsko, premda visoke koncentracije mogu imati i baktericidno djelovanje na osjetljive sojeve.

Farmakodinamički učinci

Djelotvornost je povezana s omjerom područja krivulje koncentracije i vremena nevezanog antibiotika prema MIC-u (*minimalnoj inhibitornoj koncentraciji*) za patogen (fAUC/MIC).

Mehanizam(zmi) rezistencije

Rezistencija na klindamicin može biti rezultat sljedećih mehanizama:

Rezistencija na stafilokoke i streptokoke često se temelji na metilnim skupinama koje se sve više vežu za 23S rRNA (takozvana konstitutivna MLSB-rezistencija), čime se izuzetno smanjuje afinitet vezanja klindamicina za ribosom.

Većina *S. aureus* (MRSA) otpornih na meticilin pokazuje konstitutivni tip MLSB rezistencije, te je stoga otporna na klindamicin. Infekcije izazvane stafilokokima otpornim na makrolide ne bi se trebale liječiti klindamicinom, također i kad je dokazana osjetljivost *in-vitro*, jer bi liječenje moglo dovesti do stvaranja mutanata s konstitutivnom MLSB rezistencijom.

Sojevi s konstitutivnom MLSB rezistencijom pokazuju potpunu unakrsnu rezistenciju klindamicina i linkomicina, makrolida (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin, spiramicin), kao i streptogramina B.

Antimikrobna aktivnost

Granične vrijednosti

Definirane su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za osjetljive i rezistentne sojeve:

Granična vrijednost EUCAST-a (Verzija 10.0, važeća od 01.01.2020.)

Patogen	MIC granične vrijednosti (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> Grupa A, B, C i G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
Streptokoki grupe Viridans ³	0,5	0,5
Gram-pozitivne anaerobne bakterije osim <i>Clostridioides difficile</i>	4	4
Gram-negativne anaerobne bakterije	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5
S = osjetljive, R = rezistentne		

¹ Inducibilna rezistencija na klindamicin može se detektirati antagonizmom djelovanja klindamicina pomoću makrolidnog sredstva. Ako se ne detektira, prijavite kao testirano prema kliničkim graničnim vrijednostima. Ako se detektira, prijavite kao rezistentno i razmislite o dodavanju ove napomene u prijavu: “Klindamicin se ipak može koristiti za kratkotrajno liječenje manje teških infekcija kože i mekog tkiva budući da je malo vjerojatno da će se konstitutivna rezistencija razviti tijekom takvog liječenja”.

² Klinička važnost inducibilne rezistencije na klindamicin kod kombiniranog liječenja teških infekcija sa *S. pyogenes* nije poznata.

³ Inducibilna rezistencija na klindamicin može se detektirati antagonizmom djelovanja klindamicina pomoću makrolidnog sredstva. Ako se ne detektira, prijavite kao testirano prema kliničkim graničnim vrijednostima. Ako se detektira, prijavite kao rezistentno.

⁴ Inducibilna rezistencija na klindamicin može se pojaviti kod *Corynebacteria*. Može se detektirati antagonizmom djelovanja klindamicina pomoću makrolidnog sredstva. Klinička važnost nije poznata. Trenutno nema preporuke za testiranje.

Prevalencija stečene rezistencije

Rasprostranjenost stečene rezistencije može kod odabranih sojeva varirati geografski i vremenski, te su lokalne informacije o rezistenciji poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, uvijek se trebaju zatražiti savjeti stručnjaka kad je lokalna rasprostranjenost rezistencije takva da je primjena lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna. Mikrobiološka dijagnoza s verifikacijom patogena i njegove osjetljivosti na klindamicin preporučuje se osobito kod teških infekcija ili neuspjelog liječenja.

Rasprostranjenost stečene rezistencije u Europi na temelju podataka za zadnjih 5 godina iz nacionalnih njemačkih projekata i studija za nadzor rezistencije (Z.A.R.S. siječanj 2017).

Uobičajeno osjetljivi sojevi

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Actinomyces israelii^o

Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokoki grupe viridans[^] ^o

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides spp. (isklj. *B. fragilis*)

Clostridium perfringens ^o

Fusobacterium spp. ^o

Peptoniphilus spp. ^o

Peptostreptococcus spp. ^o

Prevotella spp.°
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp.°
Ostali mikroorganizmi
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Gardnerella vaginalis°
Mycoplasma hominis°

Sojevi kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (rezistentan na meticilin)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Moraxella catarrhalis\$

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Inherentno rezistentni sojevi

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobni mikroorganizmi

Clostridium difficile

Ostali mikroorganizmi

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° U vrijeme izdavanja tablica nisu bili dostupni nikakvi ažurirani podaci. Primarna literatura, znanstvena standardna literatura i terapijske preporuke pretpostavljaju osjetljivost.

\$ Inherentna osjetljivost većine izolata pokazuje srednju rezistenciju.

+ Bar jedna regija pokazuje stope rezistencije veće od 50%.

^ Kolektivni naziv za heterogenu grupu sojeva streptokoka. Stopa rezistencije može varirati prema prisutnim sojevima streptokoka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klindamicinfosfat je ester za parenteralnu primjenu topiv u vodi. Kad se daje parenteralno, biološki neaktivni ester klindamicinfosfata se hidrolizira u klindamicin. Nakon toga, klindamicin postoji u tijelu kao slobodna baza (aktivni oblik). Esteri se trebaju smatrati prolijekovima. Nakon intravenske primjene od 300

mg, srednja koncentracija u serumu nakon jednog sata je otprilike 4 do 6 µg/ml. Nakon intramuskularne injekcije od 300 mg, vršne razine seruma nakon 3 sata su cca. 6 µg/ml.

Distribucija

Stupanj vezanja klindamicina na proteine plazme ovisi o koncentraciji i nalazi se unutar terapijskog raspona između 40 i 94%.

Klindamicin se lako distribuira u tkiva, prolazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Čak i ako su moždane ovojnice upaljene, difuzija u subarahnoidni prostor je neadekvatna.

Visoke koncentracije postižu se u koštanom tkivu, u sinovijalnoj tekućini, u pleuralnoj tekućini, u iskašljaju i u gnoju.

Prijavljene su sljedeće istodobne koncentracije djelatne tvari u serumu: u koštanom tkivu 40% (20-75%), u sinovijalnoj tekućini 50%, u peritonealnoj tekućini 50%, u pleuralnoj tekućini 50-90%, u iskašljaju 30-75% i u gnoju 30%.

Biotransformacija

Klindamicin se metabolizira prvenstveno u jetri.

In vitro studije na ljudskoj jetri i crijevnim mikrosomima pokazale su da se klindamicin uglavnom oksidira putem CYP3A4, uz manje sudjelovanje CYP3A5, čime nastaje klindamicin sulfoksid i sporedni metabolit N-desmetilklindamicin.

Poluvijek klindamicina iznosi oko 3 sata kod odraslih i oko 2 sata kod djece. Kod bubrežne insuficijencije i umjerene do teške insuficijencije jetre, poluvijek se produžuje.

Neki metaboliti su mikrobiološki aktivni (N-dimetil i sulfoksid). Lijekovi koji djeluju kao induktori enzima u jetri skraćuju srednje vrijeme zadržavanja klindamicina u tijelu.

In vitro studije ukazuju da klindamicin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP2D6. Stoga su klinički važne interakcije između klindamicina i istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju pomoću tih CYP enzima malo vjerojatne. Na temelju *in vitro* podataka oralno primijenjeni klindamicin može inhibirati crijevni CYP3A4, ali klinički važni učinci parenteralno primijenjenog klindamicina na istodobno primijenjene lijekove metabolizirane pomoću CYP3A4 malo su vjerojatni.

Eliminacija

Klindamicin se eliminira putem fecesa - 2/3 i putem urina - 1/3 doze. Manje od 10% doze se izlučuje nepromijenjeno u urinu.

Klindamicin se ne može dijalizirati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost

Dugotrajne studije na životinjama za procjenu karcinogenog potencijala klindamicina nisu provedene.

Mutageneza

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

Reproduktivna toksičnost

U studijama fetalnog razvoja embrija kod štakora nakon oralne primjene i studijama fetalnog razvoja embrija kod štakora i kunića nakon supkutane primjene klindamicina, razvojna toksičnost primijećena je tek kod doza koje su rezultirale toksičnošću kod majke.

Studije reproduktivne toksičnosti kod štakora i kunića na kojima je klindamicin primijenjen oralno (samo štakori) i supkutano nisu pokazale nikakav dokaz o šteti po plodnost ili fetus, osim kod doza koje su rezultirale toksičnošću kod majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol (E 1519)
Dinatrijev edetat
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Klindamicin se ne smije davati zajedno s ampicilinom, fenitoinnatrijem, barbituratima, aminofilinom, kalcijevim glukonatom, ceftriaksonnatrijem, ciprofloksacinom, difenilhidantoinom, idarubicinkloridom, magnezijevim sulfatom i ranitidinkloridom u istoj injekciji. Ti lijekovi se moraju primjenjivati odvojeno.

Otopine soli klindamicina imaju niski pH, te se opravdano može očekivati inkompatibilnost s alkalnim pripravcima ili lijekovima koji su nestabilni pri niskoj pH vrijednosti.
Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene ampule: 2 godine

Otvorene ampule: lijek se treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja spremnika.

Razrijeđena otopina:

Pokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni nakon razrjeđivanja s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida, 50 mg/ml (5%) otopine glukoze ili Ringerove otopine laktata kroz 48 sati kod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, kad se lijek jednom razrijedi, mora se odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u upotrebi i uvjeti prije korištenja odgovornost su korisnika, te obično ne bi bili duži od 24 sata kod 2 do 8°C, osim ako je razrjeđivanje izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka, pogledajte dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule od 2 ml ili 5 ml od bezbojnog neutralnog stakla vrste I koje sadrže 2 ml ili 4 ml otopine.
Veličine pakiranja:
2 ml: 5, 10 ili 100 ampula
4 ml: 5, 10 ili 100 ampula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za korištenje putem intravenske infuzije, ovaj lijek **se mora** razrijediti s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida, 50 mg/ml (5%) otopine glukoze, ili Ringerove otopine laktata. Koncentracija klindamicina ne smije prelaziti 18 mg/ml.

Otopina se treba vizualno pregledati prije primjene, te također nakon razrjeđivanja. Smije se koristiti samo bistra otopina koja je praktički bez čestica.
Pripremljeni lijek služi samo za jednokratnu uporabu.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

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

HR-H-115926948

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06.svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.03.2022.

H A L M E D
19 - 07 - 2022
ODOBRENO