

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clindamycin hameln 150 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje clindamycinum 150 mg (jako clindamycini phosphas).

Jedna ampulka se 2 ml roztoku obsahuje clindamycinum 300 mg (jako clindamycini phosphas).

Jedna ampulka se 4 ml roztoku obsahuje clindamycinum 600 mg (jako clindamycini phosphas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 9 mg benzylalkoholu - viz bod 4.4.

Jeden ml roztoku obsahuje až 8,6 mg sodíku - viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok bez viditelných částic.
pH 5,5 - 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Clindamycin hameln je indikován k léčbě následujících závažných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na klindamycin (viz bod 5.1) u dospělých, dospívajících a dětí starších 4 týdnů:

- infekce kostí a kloubů;
- chronická sinusitida;
- infekce dolních cest dýchacích;
- komplikované intraabdominální infekce;
- infekce pánve a ženských pohlavních orgánů;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání.

Je nutné brát v úvahu oficiální lokální doporučení pro použití antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší 12 let

- Léčba závažných infekcí:

1800 až 2700 mg klindamycinu denně, což odpovídá 12 až 18 ml přípravku Clindamycin hameln podávaného ve 2-4 stejných dávkách obvykle v kombinaci s antibiotikem účinným proti aerobním gramnegativním bakteriím, zejména v případech:

- intraabdominální infekce (jako je peritonitida a abdominální absces)
- pánevní infekce a infekce ženského pohlavního ústrojí (jako je PID, endometritida, perivaginální infekce, tuboovariální absces, salpingitida a pánevní flegmona)
- podezření na polymikrobiální plicní infekce (jako je aspirační pneumonie, plicní absces, nekrotizující pneumonie a empyém).
- Léčba méně závažných infekcí:

1200 mg až 1800 mg klindamycinu denně, což odpovídá 8 až 12 ml přípravku Clindamycin hameln podávaného ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

U život ohrožujících infekcí mohou být podávány dávky až 4800 mg/den.

Nedoporučuje se intramuskulární podání jednotlivé dávky větší než 600 mg, ani podání více než 1200 mg v jedné hodinové infuzi.

Pediatrická populace

Clindamycin hameln se nesmí podávat předčasně narozeným novorozencům nebo novorozencům narozeným v termínu z důvodu obsahu benzylalkoholu a má být používán s opatrností novorozencům do 4 týdnů věku (viz bod 4.4).

Děti od 1 měsíce do 12 let věku

U závažných infekcí u dětí je minimální doporučená dávka 300 mg/den bez ohledu na tělesnou hmotnost. V závislosti na závažnosti infekce se doporučuje dávka 20-40 mg/kg/den ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol, nemá být podáván déle než jeden týden malým dětem (mladších tří let), protože může dojít k jeho nahromadění v těle (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Biologický poločas, distribuční objem, clearance a rozsah absorpce po podání klindamycinu se s přibývajícím věkem nemění. Analýzy údajů z klinických studií neukázaly žádné zvýšení toxicity související s věkem. Požadavky na dávkování u starších pacientů proto nemají být ovlivněny samotným věkem. Viz bod 4.4 pro další skutečnosti, které je nutno vzít v úvahu.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se eliminační poločas klindamycinu prodlužuje. Snížení dávky není obvykle nutné, pokud se klindamycin podává každých 8 hodin. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutné monitorování plazmatické koncentrace klindamycinu. V závislosti na výsledcích je možné snížit dávky nebo, je-li to nutné, prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami.

Porucha funkce ledvin

V případě onemocnění ledvin se eliminační poločas klindamycinu prodlužuje; snížení dávky však není nutné v případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo anurií má být sledována plazmatická koncentrace. V závislosti na výsledcích, je-li to nutné, je možné snížit dávky nebo prodloužit intervaly mezi dávkami z 8 na 12 hodin.

Dávkování při hemodialýze

Klindamycin nelze odstranit hemodialýzou. Proto není nutná žádná další dávka před nebo po hemodialýze.

Délka trvání léčby

V případě prokázaných nebo dokonce suspektních infekcí vyvolaných beta-hemolytickými streptokoky má léčba klindamycinem pokračovat po dobu nejméně 10 dnů, aby se předešlo vzniku revmatické horečky nebo glomerulonefritidy.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol, nemá být používán déle než 7 dní u malých dětí (mladších tří let), pokud není vyžadována delší doba léčby (viz bod 4.4).

Způsob podání

K intramuskulární injekci nebo intravenózní infuzi po naředění.

Tento léčivý přípravek **nesmí** být podáván jako intravenózní bolusová injekce, protože rychlá intravenózní injekce neředěného klindamycinu může vést k zástavě srdce (viz bod 4.4).

Intravenózní infuze

Tento léčivý přípravek **musí** být před intravenózní infuzí naředěn. Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6. V jedné infuzi nemá být podáno více než 1200 mg klindamycinu za hodinu. Koncentrace klindamycinu nesmí být větší než 18 mg/ml a rychlost infuze nesmí překročit 30 mg/min.

<u>Dávka:</u>	<u>Roztok k ředění:</u>	<u>Minimální doba infuze:</u>
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut
900 mg	50 až 100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	40 minut

Intramuskulární podání

Pro intramuskulární podání se tento léčivý přípravek používá neředěný. Jednotlivé intramuskulární dávky vyšší než 600 mg klindamycinu se nedoporučují.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na klindamycin, linkomycin, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné kožní nežádoucí reakce

Závažné kožní reakce (SCAR), zahrnující lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN: známou také jako Lyellův syndrom) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které jsou život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván klindamycin.

V době preskripce mají být pacienti informováni o znamkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky závažných kožních reakcí, je třeba klindamycin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při používání klindamycinu vyvinula závažná reakce, jako je DRESS, SJS, TEN nebo AGEP, nesmí být léčba klindamycinem u tohoto pacienta znovu zahájena (viz body 4.3 a 4.8).

Pozornost má být věnována pacientům:

- s poruchou jaterních nebo renálních funkcí (viz bod 4.2);
- s poruchou neuromuskulárního přenosu (myasthenií gravis, Parkinsonovou chorobou apod.), stejně jako gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (např. dřívější záněty tlustého střeva);
- s atopickým onemocněním.

Po prvním podání se mohou objevit závažné alergické reakce. V tomto případě musí být léčba přípravkem Clindamycin hameln okamžitě přerušena a je nutné zahájit standardní urgentní léčbu.

Rychle podaná intravenózní injekce může mít závažný nežádoucí účinek na srdce (viz bod 4.8) a nesmí být podána.

U dětí mladších 1 roku a při dlouhotrvající léčbě (léčba trvající déle než 10 dní) mají být v pravidelných intervalech monitorovány, jak krevní obraz, tak jaterní a renální funkce.

Dlouhodobá a opakovaná aplikace přípravku Clindamycin hameln může vyvolat superinfekci a/nebo kolonizaci rezistentními patogeny nebo kvasinkami na kůži a sliznicích.

Za určitých okolností může být léčba klindamycinem alternativní formou léčby u pacientů s alergií na penicilin (hypersenzitivita na penicilin). Nebyly hlášeny žádné případy zkřížené alergie mezi klindamycinem a penicilinem a na základě strukturálních rozdílů mezi těmito látkami se to neočekává. V jednotlivých případech však existují informace o anafylaxi (hypersenzitivitě) na klindamycin u osob s již existující alergií na penicilin. To je třeba vzít v úvahu při léčbě klindamycinem u pacientů s alergií na penicilin.

Gastrointestinální poruchy

Vznik průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile* (CDAD) byl hlášen při použití téměř všech antibiotik, včetně klindamycinu. Průjem vzniká v rozsahu od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky vyvolává změny normální mikrobiální flóry tlustého střeva, což může vést k přerůstání bakterií *Clostridium difficile*. Byly hlášeny případy kolitidy během nebo dokonce dva nebo tři týdny po podání klindamycinu. Je pravděpodobné, že onemocnění bude mít závažnější průběh u starších pacientů nebo u pacientů oslabených.

Clostridium difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji průjmu (CDAD) a je primární příčinou „postantibiotické kolitidy“.

Hypervirulentní kmeny *Clostridium difficile* jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou, protože tyto infekce mohou být rezistentní na antibiotickou léčbu a mohou vyžadovat kolektomii.

Je důležité zvážit diagnózu CDAD u pacientů s průjmem po podání antibakteriálních přípravků.

V tomto případě je třeba provést pečlivou anamnézu, protože CDAD může nastat až 2 měsíce po antibiotické terapii.

Při podezření nebo potvrzení průjmu či kolitidy vyvolaných antibiotiky, má být současná léčba antibiotiky, včetně klindamycinu, přerušena a okamžitě mají být zahájena příslušná léčebná opatření.

Léčivé přípravky inhibující peristaltiku jsou v této situaci kontraindikovány.

Clindamycin hameln není vhodný k léčbě meningitidy, protože koncentrace antibiotika získaného v cerebrospinálním likvoru je příliš nízká.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační látku benzylalkohol o koncentraci 9 mg/ml. Intravenózní podání benzylalkoholu bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců, charakterizovaných depresí centrálního nervového systému, metabolickou acidózou, lapavým dýcháním, kardiovaskulárním selháním a hematologickými anomáliemi (tzv. „gasping syndrom“). Minimální množství benzylalkoholu, při kterém může dojít k toxicitě, není známo. Rozvoj toxicity může být pravděpodobnější u předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností. Proto nemá být tento léčivý přípravek podáván novorozencům (do 4 týdnů věku), pokud to nedoporučí lékař.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Vzhledem k riziku kumulace a toxicity (metabolické acidóze) v důsledku kyseliny benzoové (metabolitu benzylalkoholu) se tento přípravek nesmí používat u malých dětí (mladších 3 let) déle než jeden týden. Po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolickou acidózu“). To je třeba vzít v úvahu u těhotných a kojících žen. Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze, pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce („metabolická acidóza“).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 8,6 mg sodíku na 1 ml roztoku.

2 ml: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 2ml ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4 ml: Tento léčivý přípravek obsahuje až 34,4 mg sodíku v jedné 4ml ampulce, což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neuromuskulární blokátory

Vzhledem k tomu, že má klindamycin schopnost vyvolat blokádu neuromuskulárního přenosu, může potencovat účinek myorelaxancií. V důsledku toho může dojít během chirurgického výkonu neočekávaně k život ohrožující příhodě. Proto má být přípravek Clindamycin hameln používán s opatrností u pacientů užívajících tyto léky.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených klindamycinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarinem, acenokumarolem a fluindionem) byly hlášeny zvýšené hodnoty koagulačních testů (PT/INR) a/nebo případy krvácení. U pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K mají být proto často prováděny koagulační testy.

Induktory a inhibitory CYP3A4 a CYP3A5

Klindamycin je metabolizován převážně enzymem CYP3A4 a v menší míře CYP3A5 na hlavní metabolit klindamycin-sulfoxid a vedlejší metabolit N-desmethyklindamycin. Inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace klindamycinu. Některé příklady silných inhibitorů CYP3A4 jsou itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, ritonavir a kobicistat. S opatrností se klindamycin podává společně se silnými inhibitory CYP3A4. Induktory těchto enzymů mohou zvyšovat clearance klindamycinu, což vede ke snížení plazmatických koncentrací. V prospektivní studii s perorálně podávaným klindamycinem byly nejnižší koncentrace klindamycinu sníženy o 80 %, pokud se podávají současně s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4. U pacientů má být sledována snížená účinnost, pokud se klindamycin používá společně se silnými induktory CYP3A4, jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital.

Další informace ze studií *in vitro* o interakcích zprostředkovaných CYP enzymy viz bod 5.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie toxicity na potkanech a králících při perorálním a subkutánním podání neprokázaly poruchy fertility nebo poškození plodu působením klindamycinu s výjimkou dávek toxických pro matku. (viz bod 5.3). Na základě reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy předpovědět odezvu u lidí.

Klindamycin prochází u člověka placentou. Po opakovaných dávkách dosahovali koncentrace v plodové vodě přibližně 30 % koncentrace krve matky.

V klinických studiích u těhotných žen nebylo systémové podání klindamycinu během druhého a třetího trimestru spojeno se zvýšenou incidencí kongenitálních anomálií. Neexistují žádné adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen během prvního trimestru. Klindamycin má být v těhotenství používán jen tehdy, je-li to zcela nezbytné.

Benzylalkohol může procházet placentou (viz bod 4.4).

Kojení

Klindamycin se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k možnému riziku závažných nežádoucích účinků u kojených dětí v důsledku expozice klindamycinu v mateřském mléce a dalšímu riziku akumulace benzylalkoholu a jeho toxicitě (metabolická acidóza) nemá být přípravek Clindamycin hameln podáván kojícím ženám, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.4).

Klindamycin může ovlivnit gastrointestinální flóru kojence a způsobit průjem, kvasinkovou infekci sliznic (kandidózu) nebo zřídka přítomnost krve ve stolici, což naznačuje možnou kolitidu spojenou s antibiotiky, nebo může způsobit senzibilizaci. Pokud je nutná intravenózní léčba kojící matky klindamycinem, není to důvod k přerušení kojení, ale je vhodné zvážit alternativní léčbu. Pokud je léčba kojící matky klindamycinem nezbytná, je nutné sledovat stav dítěte s ohledem na možný rozvoj průjmu, zejména při podávání dlouhodobě nebo vysokých dávek.

Fertilita

Studie fertility u potkanů, kterým byl klindamycin podáván perorálně, neprokázaly žádný účinek na fertilitu ani na rozmnožovací schopnost. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu klindamycinu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky jako závratě, ospalost a bolesti hlavy mohou omezit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence. V každé skupině frekvence jsou uvedené nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Pseudomembranózní kolitida související s antibiotiky#				Kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> , vaginální infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		Agranulocytóza, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie				
Poruchy imunitního systému				Léková horečka, hypersenzitivní reakce na benzylalkohol ("gasping syndrom")	Anafylaktická reakce#	Anafylaktický šok, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita
Poruchy nervového systému			Dysgeuzie, neuromuskulární blokáda			Ospalost, závratě, bolest hlavy
Srdeční poruchy			Kardiorespirační zástava*			
Cévní poruchy		Tromboflebitida	Hypotenze*			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, zvracení, nauzea					
Poruchy jater a žlučových cest					Přechodná hepatitida cholestatickou žloutenkou	Žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně		Makulopapulózní exantém, morbiliformní exantém, kopřivka		Toxická epidermální nekrolýza (TEN: také známá jako Lyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), angioedém, exfoliativní dermatitida, bulózní dermatitida, erythema multiforme, pruritus, vaginitida	Vyrážka a tvorba puchýřů (hypersenzitivní reakce)	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Polyartritida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest, absces v místě vpichu			Podráždění v místě vpichu
Vyšetření		Abnormální výsledky testu jaterních funkcí				

viz bod 4.4

* Byly hlášeny ve vzácných případech po příliš rychlém intravenózním podání (viz bod 4.2)

Nežádoucí účinky spojené s benzylalkoholem

S intravenózním podáním benzylalkoholu jsou spojeny různé závažné nežádoucí účinky, jako jsou problémy s dýcháním (tj. „gasping syndrome“) s fatálními následky u novorozenců, riziko kumulace a toxické reakce s metabolickou acidózou u pacientů s poškozením jater nebo ledvin a u těhotných a kojících žen (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Až doposud nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování. Hemodialýza a peritoneální dialýza nejsou účinné při eliminaci klindamycinu ze séra. Není známo žádné specifické antidotum. Přípravek Clindamycin hameln je podáván intramuskulárně nebo intravenózně, a proto je výplach žaludku neúčinný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; linkosamidy
ATC kód: J01FF01

Mechanismus účinku

Přestože klindamycin-fosfát je *in vitro* inaktivní, při rychlé *in vivo* hydrolýze se tato sloučenina přemění na antibakteriálně účinný klindamycin.

Váže se na podjednotku ribozomu 50S podobně jako makrolidy, jako je erythromycin, a inhibuje syntézu bakteriálních proteinů. Působení klindamycinu je převážně bakteriostatické, i když vysoké koncentrace mohou mít baktericidní účinky na citlivé kmeny.

Farmakodynamické účinky

Účinnost závisí na časovém období, po které je hladina přípravku nad minimální inhibiční koncentrací patogenů (MIC) daného patogenu (fAUC/MIC).

Mechanismus rezistence

Rezistence na klindamycin může být způsobena následujícími mechanismy:

Rezistence stafylokoků a streptokoků je často založena na methyl skupinách stále více se vážících na 23S rRNA (tzv. konstituční MLS_B-rezistence), čímž se vysoce snižuje afinita vazby klindamycinu na ribozom.

Většina meticilin-rezistentních *S. aureus* (MRSA) vykazuje konstituční MLS_B typ rezistence, a je proto rezistentní ke klindamycinu. Infekce zapříčiněné stafylokoky rezistentními na makrolidy nemají být léčeny klindamycinem, i když citlivost byla prokázána *in vitro*, protože léčba může vést k selekci mutantů s konstituční MLS_B-rezistencí. Kmeny s konstituční MLS_B-rezistencí vykazují kompletní zkříženou rezistenci klindamycinu s linkomycinem, makrolidy (např. azithromycinem, klarithromycinem, erythromycinem, roxithromycinem, spiramycinem), stejně jako se streptograminem B.

Antimikrobiální citlivost

Hraniční hodnoty

Pro citlivé a rezistentní bakterie byly definovány následující minimální inhibiční koncentrace:

EUCAST hraniční hodnoty (verze 10.0, platné od 01.01.2020)

Patogen	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
Skupina viridujících streptokoků ³	0,5	0,5
Grampozitivní anaeroby kromě <i>Clostridium difficile</i>	4	4
Gramnegativní anaeroby	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5
S = citlivý, R = rezistentní		

¹ Indukovatelná rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Pokud není detekována, vykazuje se jako testované podle klinických hraničních hodnot. Pokud je zjištěna, označí se jako ke klindamycinu rezistentní a je třeba zvážit přidání následujícího komentáře: "Klindamycin může být použit pro krátkodobou léčbu méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání, neboť vznik konstituční rezistence v průběhu takovéto terapie je nepravděpodobný."

² Klinický význam indukovatelné rezistence klindamycinu v kombinované léčbě těžkých infekcí bakterií *S. pyogenes* není znám.

³ Indukovatelná rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Pokud není detekována, vykazuje se jako testované podle klinických hraničních hodnot. Pokud je zjištěna, označí se jako ke klindamycinu rezistentní.

⁴ U korynebakterií se může objevit indukovatelná rezistence klindamycinu, která může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Klinický význam není znám. V současné době neexistuje žádné doporučení pro testování.

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit podle geografické oblasti a času, a proto je žádoucí získat lokální informace o rezistenci, zejména pokud se léčí závažné infekce. Podle potřeby se má vyhledat odborná pomoc, jestliže je v dané lokalitě taková prevalence rezistence, že přínos přípravku je přinejmenším u některých typů infekcí sporný. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby se doporučuje mikrobiologická diagnostika s ověřením patogenu a jeho citlivosti ke klindamycinu.

Prevalence získané rezistence v Evropě na základě údajů z posledních 5 let z národních německých projektů a studií rezistence (Z.A.R.S. leden 2017).

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Actinomyces israelii**

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Skupina viridujících streptokoků ^ *

Anaerobní mikroorganismy

Bacteroides spp. (s výjimkou *B. fragilis*)

Clostridium perfringens *

Fusobacterium spp. *

Peptoniphilus spp. *

Peptostreptococcus spp. *

Prevotella spp. *

Propionibacterium spp. *

Veillonella spp. *

Ostatní mikroorganismy

Chlamydia trachomatis *

Chlamydophila pneumoniae *

Gardnerella vaginalis *

Mycoplasma hominis *

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém:

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)⁺

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Moraxella catarrhalis^s

Anaerobní mikroorganismy

Bacteroides fragilis

Přirozeně rezistentní druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobní mikroorganismy

Clostridium difficile

Jiné mikroorganismy

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

* Při vydání tabulky nebyly dostupné žádné aktualizované údaje. Primární literatura, standardní vědecká literatura a terapeutická doporučení předpokládají citlivost.

§ Přirozená citlivost většiny izolátů vykazuje střední rezistenci.

+ Přinejmenším v jednom regionu je úroveň rezistence vyšší než 50 %.

^ Souhrnný název pro heterogenní skupinu druhů *Streptococcus*. Rezistence se může lišit podle přítomných druhů *Streptococcus*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Klindamycin-fosfát je ve vodě rozpustný ester pro parenterální podání. Při parenterálním podání se biologicky neaktivní ester klindamycin-fosfátu hydrolyzuje na klindamycin. Potom klindamycin existuje v těle jako volná báze (aktivní forma). Estery jsou považovány za proléčiva. Po intravenózním podání dávky 300 mg jsou jeho sérové koncentrace po jedné hodině v průměru 4-6 µg/ml. Po podání 300 mg intramuskulárně je dosaženo po 3 hodinách maximální hladiny v séru v průměru 6 µg/ml.

Distribuce

Stupeň vazby klindamycinu na plazmatické bílkoviny je závislý na koncentraci a leží v terapeutickém rozmezí mezi 40 a 94 %.

Klindamycin se okamžitě distribuuje do tkání, prostupuje placentární bariérou a do mateřského mléka. I v případě meningitidy, je difuze do subarachnoidálního prostoru nedostatečná.

Vysoké koncentrace jsou dosaženy v kostech, synoviální tekutině, pleurální tekutině, ve sputu a v hnisu. Bylo referováno o následujících současných sérových koncentracích: v kostech 40 % (20-75 %), v synoviální tekutině 50 %, v peritoneální tekutině 50 %, v pleurální tekutině 50-90 %, ve sputu 30-75 % a v hnisu 30 %.

Biotransformace

Klindamycin se metabolizuje primárně v játrech.

Studie *in vitro* na lidských jaterních a střevních mikrozomech ukazují, že klindamycin je oxidován především enzymem CYP3A4 s malým příspěvkem CYP3A5 za vzniku klindamycin-sulfoxidu a vedlejšího metabolitu N-desmethylklindamycinu.

Sérový biologický poločas klindamycinu je přibližně 3 hodiny u dospělých a přibližně 2 hodiny u dětí. Při renální insuficienci a středně těžké až těžké poruše funkce jater se biologický poločas prodlužuje.

Některé metabolity jsou mikrobiologicky aktivní (N-demethyl a sulfoxid). Léčivé přípravky, které indukují jaterní enzymy, zkracují v organismu průměrný retenční čas klindamycinu.

Studie *in vitro* ukazují, že klindamycin neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP2D6. Proto jsou klinicky významné interakce mezi klindamycinem a současně podávanými léky metabolizovanými těmito CYP enzymy nepravděpodobné. Na základě údajů *in vitro* může perorálně podaný klindamycin inhibovat intestinální CYP3A4, ale klinicky významné interakce mezi parenterálně podaným klindamycinem a současně podávanými léky metabolizovanými CYP3A4 jsou nepravděpodobné.

Eliminace

Klindamycin je ze 2/3 vylučován stolicí a z 1/3 močí. Méně než 10 % dávky se vylučuje močí v nezměněné formě.

Klindamycin nemůže být dialyzován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení karcinogenního potenciálu klindamycinu nebyly provedeny.

Mutagenita

Byly provedeny testy na genotoxicitu zahrnující mikronukleový test u potkanů a Amesův Salmonella reverzní test. Výsledky obou testů byly negativní.

Porucha fertility

V embryofetálních vývojových studiích u potkanů po perorálním podání a v embryofetálních vývojových studiích u potkanů a králíků po subkutánním podání nebyla pozorována vývojová toxicita kromě dávek toxických pro matku.

Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících, kterým byl klindamycin podáván perorálně (pouze u potkanů) a subkutánně, neprokázaly žádný vliv na fertilitu nebo poškození plodu, s výjimkou dávek toxických pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (E1519)

Dinatrium-edetát

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Klindamycin nesmí být podáván smísen s: ampicilinem, sodnou solí fenytoinu, barbituráty, aminofylinem, kalcium-glukonátem, ciprofloxacinem, magnesium-sulfátem, sodnou solí ceftriaxonu, fenytoinem, idarubicin-hydrochloridem a ranitidin-hydrochloridem.

Roztoky solí klindamycinu mají nízkou hodnotu pH a z toho důvodu mohou být očekávány inkompatibility s alkalickými přípravky nebo s léčivými přípravky, které jsou nestabilní při nízkých hodnotách pH.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené přípravky: 2 roky

Po otevření: Přípravek má být použit okamžitě po otevření ampulky.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo roztokem Ringer laktátu prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po naředění okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba uchovávání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2ml nebo 5ml ampulky z bezbarvého skla třídy I obsahující 2 ml nebo 4 ml roztoku.

Velikost balení:

2 ml: 5, 10 nebo 100 ampulek

4 ml: 5, 10 nebo 100 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před intravenózní infuzí musí být tento léčivý přípravek naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo roztokem Ringer laktátu. Koncentrace nesmí být větší než 18 mg/ml.

Tento léčivý přípravek musí být před použitím a také po naředění vizuálně zkontrolován. Používejte pouze čiré roztoky prakticky prosté částic. Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/170/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 7. 2021