

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 až 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 byly podávány dávky až 4800 mg/den.

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

Alternativně může být lék podán formou jednorázové rychlé infuze první dávky následované kontinuální i.v. infuzí.

Pediatrická populace

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol, a proto nemá být podáván předčasně narozeným nebo donošeným novorozencům a má být používán s opatrností u dětí starších čtyř týdnů (viz bod 4.4).

Děti od 1 měsíce do 12 let věku

V závislosti na závažnosti infekce se doporučuje 20-40 mg/kg/den rozdělených do tří nebo čtyř stejných dávek.

Clindamycin hameln musí být dávkován na základě celkové tělesné hmotnosti bez ohledu na obezitu (viz bod 5.2).

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 Clindamycin hameln 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.

Klindamycin hameln nemá být podáván malým dětem (do 3 let) déle než jeden týden z důvodu zvýšeného rizika kumulace benzylalkoholu (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).

Léčivý přípravek má být před použitím a také po naředění vizuálně zkontrolován. Přípravek nesmí být použit, pokud obsahuje jakékoli částice nebo v případě silného zabarvení roztoku. Smí být použity pouze čiré roztoky bez viditelných částic.

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 injekce

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 známkách 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.

Hypersenzitivita

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

Akutní poškození ledvin

Zřídka byly hlášeny případy akutního poškození ledvin, včetně akutního selhání ledvin. U pacientů trpících již existující renální dysfunkcí nebo souběžně užívajících nefrotoxicke léčivé přípravky je třeba zvážit monitorování funkce ledvin (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy

Vznik průjmu vyvolaného bakterií *Clostridioides 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 *Clostridioides 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.

Clostridioides difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji průjmu (CDAD) a je primární příčinou „post-antibiotické kolitidy“.

Hypervirulentní kmeny *Clostridioides 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 průjemem po podání antibakteriálních přípravků. Ten může přejít v kolitidu, včetně pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.8), která může mít mírný až fatální průběh.

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. Při předepisování přípravku Clindamycin hameln osobám s gastrointestinálními onemocněními, zejména kolitidou, v anamnéze je třeba opatrnost.

Léčivé přípravky inhibující peristaltiku jsou v této situaci kontraindikovány.

Meningitida

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

Sledování

U pacientů s dlouhodobou léčbou (léčba po dobu delší než 10 dnů) má být v pravidelných intervalech sledován hemogram a také funkce jater a ledvin.

Superinfekce a přerůstání

Dlouhodobé a opakované podávání přípravku Clindamycin hameln může vyvolat superinfekci a/nebo kolonizaci rezistentními patogeny nebo kvasinkami na kůži a sliznicích.

Zkřížená alergie

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 během léčby klindamycinem u pacientů s alergií na penicilin.

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

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 („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 není považováno za nezbytně nutné.

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, pokud to není nutné. 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 (23 mg) sodíku 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.

Erythromycinový antagonismus

Antagonismus byl prokázán mezi klindamycinem a erythromycinem *in vitro*. Vzhledem k potenciálním klinickým důsledkům tohoto antagonistického účinku je třeba se pokud možno vyhnout současnému podání obou antibiotik.

Zkřížená rezistence (viz bod 5.1)

Mezi klindamycinem a erythromycinem existuje zkřížená rezistence.

Existuje zkřížená rezistence patogenů vůči klindamycinu a linkomycinu.

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-desmethyلكlindamycin. Inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace klindamycinu. Některé příklady silných inhibitorů CYP3A4 jsou itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, 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 užívaným 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.

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

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.

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol jako konzervační látku. 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.

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol jako konzervační látku (viz bod 4.4).

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

Klindamycin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly však hlášeny nežádoucí účinky jako závrať, ospalost a bolesti hlavy, které mohou zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky získané z klinických hodnocení a postmarketingového sledování 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 bakterií <i>Clostridioides difficile</i> *, vaginální infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému			Granulocytopenie			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, parosmie
Srdeční poruchy			Kardiorespirační zástava [§]			
Cévní poruchy		Tromboflebitida	Hypotenze [§]			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, zvracení,	Stomatitida				
Poruchy jater a žlučových cest					Přechodná hepatitida s cholestatickou žloutenkou	Žloutenka*

Poruchy kůže a podkožní tkáně		Makulopapulózní vyrážka, morbiliformní vyrážka*, 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	
Poruchy ledvin a močových cest						Akutní poškození ledvin [#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest, absces v místě vpichu			Podráždění v místě vpichu
Vyšetření		Abnormální výsledky testu jaterních funkcí				

* Nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh

[#] viz bod 4.4

§ Vzácné případy byly hlášeny 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 vázajících 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.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti klindamycinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 případech 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. duben 2023).

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Actinomyces israelii**

*Gardnerella vaginalis**

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes~

Skupina viridujících streptokoků ^ *

Anaerobní mikroorganismy

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

*Clostridium perfringens**

*Fusobacterium necrophorum**

Peptoniphilus spp.*

Peptostreptococcus spp.*

Prevotella spp.*

*Cutibacterium acnes**

Veillonella spp.*

Ostatní mikroorganismy

*Chlamydia trachomatis**

*Chlamydophila pneumoniae**

*Mycoplasma hominis**

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém:

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (rezistentní na meticilin)

Staphylococcus epidermidis #

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

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

Clostridioides 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.

^ Souhrnný název pro heterogenní skupinu druhů streptokoků. Míra rezistence se může lišit podle přítomných druhů streptokoků.

Na jednotkách intenzivní péče je míra rezistence ≥ 50 %.

≈ Přinejmenším v jednom regionu je úroveň rezistence vyšší než 10 %.

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.

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.

Obézní pediatričtí pacienti ve věku 2 až 18 let a obézní dospělí ve věku 18 až 20 let

Analýza farmakokinetických údajů u pediatrických pacientů (2 až 18 let) a mladých dospělých (18 až 20 let) prokázala, že clearance a distribuční objem klindamycinu, jsou-li normalizovány na celkovou tělesnou hmotnost, jsou srovnatelné mezi obézními a neobézními pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Tyto údaje pocházejí z konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity. Dlouhodobé studie kancerogenity na zvířatech nebyly provedeny.

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 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

19. 6. 2025