

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clindamycin Kabi 150 mg/ml injekční roztok/koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku/koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje clindamycinum 150 mg (ve formě fosfátu).

Jedna 2ml ampulka obsahuje clindamycinum 300 mg.

Jedna 4ml ampulka obsahuje clindamycinum 600 mg.

Jedna 6ml ampulka obsahuje clindamycinum 900 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 9 mg benzylalkoholu a 8,5 mg sodíku v jednom ml. Tento obsah sodíku odpovídá 0,43 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok/koncentrát pro infuzní roztok.

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Clindamycin Kabi je indikován k léčbě následujících závažných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na klindamycin (viz bod 5.1). Proti aerobním infekcím klindamycin představuje alternativní léčbu, v případě, že jiné antimikrobiální přípravky jsou inaktivní nebo kontraindikované (např. v případě alergie na peniciliny). Proti anaerobním infekcím může představovat léčba klindamycinem přípravek první volby.

- Stafylokokové infekce kostí a kloubů jako je osteomyelitida a septická artritida.
- Chronická sinusitida způsobená anaerobními organismy.
- Infekce dolních cest dýchacích jako je:
  - Aspirační pneumonie, plicní absces, nekrotizující pneumonie, empyém.  
V případě podezření na polymikrobiální plicní infekci musí být klindamycin podán v kombinaci s antibiotikem, které má dostatečnou aktivitu proti gramnegativním bakteriím, a to z důvodu možné přítomnosti gramnegativních bakterií.
- Intraabdominální infekce, jako je peritonitida a abdominální absces, při kterých se léčba první volby klindamycinem podává v kombinaci s antibiotikem, které má vhodné spektrum účinnosti proti gramnegativním aerobům.
- Pánevní infekce a infekce ženského pohlavního ústrojí jako je: PID, endometritida, perivaginální infekce, tuboovariální absces, salpingitida, pánevní celulitida, jestliže jsou současně podávána jiná antibiotika s dobrým účinkem proti aerobním gramnegativním bakteriím.
- Infekce kůže a měkkých tkání.

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Dospělí a dospívající starší 12 let

- Léčba těžkých infekcí (jako jsou intraabdominální infekce, pánevní infekce u žen nebo jiné závažné infekce):

12-18 ml přípravku Clindamycin Kabi denně (odpovídající 1800-2700 mg klindamycinu) ve 2–4 stejných dávkách, obvykle v kombinaci s antibiotikem účinným proti aerobním gramnegativním bakteriím.

- K léčbě méně komplikovaných infekcí:

8-12 ml přípravku Clindamycin Kabi denně (odpovídající 1200–1800 mg klindamycinu) podáváno ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

Normální maximální denní dávka pro dospělé a dospívající starší 12 let je 18 ml přípravku Clindamycin Kabi (odpovídající 2700 mg klindamycinu) ve 2-4 stejných dávkách. U život ohrožujících infekcí mohou být podávány dávky až 4800 mg/den.

Nedoporučuje se podání jednotlivé intramuskulární injekce větší než 600 mg, ani podání více než 1,2 g v jedné hodinové infuzi.

Alternativně může být léčivý přípravek podán formou jednotlivé rychlé infuze jako první dávka, po které následuje kontinuální intravenózní infuze.

### Pediatrická populace

*Děti (od 1 měsíce až do 12 let)*

Závažné infekce: 15-25 mg/kg/den ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

Závažnější infekce: 25-40 mg/kg/den ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

U velmi závažných infekcí se doporučuje podávat dětem ne méně než 300 mg/den bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### Starší pacienti

Biologický poločas, distribuční objem a clearance a stupeň absorpce po podání klindamycin fosfátu se s přibývajícím věkem neliší. Analýzy údajů z klinických studií neukázaly věkem přibývajícím nárůst toxicity.

Požadované dávkování u starších pacientů by nemělo být ovlivněno věkem. Viz bod 4.4 pro jiné skutečnosti, které je nutno vzít v úvahu.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středním nebo závažným onemocněním jater se eliminační poločas klindamycinu prodlužuje. Snížení dávek není obvykle nutné, jestliže se přípravek Clindamycin Kabi podává každých 8 hodin. Avšak u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí je nutné monitorování plazmatické koncentrace klindamycinu. V závislosti na výsledcích se může snížit dávkování nebo, je-li to nutné zvýšit intervaly mezi jednotlivými dávkami.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při onemocnění ledvin se eliminační poločas klindamycinu prodlužuje; avšak snížení dávek obvykle není nutné při mírném nebo středním poškození renálních funkcí. Přesto má být monitorována plazmatická koncentrace u pacientů se závažnou renální insuficiencí nebo anurií. V závislosti na výsledcích, je-li to nutné, je možné snížit dávky nebo zvýšit intervaly mezi dávkami z 8 na 12 hodin.

#### Dávkování při hemodialýze

Klindamycin nelze odstranit hemodialýzou, proto není třeba žádná další dávka před nebo po hemodialýze.

#### Délka trvání léčby

V případech prokázaných nebo dokonce suspektních infekcí vyvolaných  $\beta$ -hemolytickými streptokoky má léčba přípravkem Clindamycin Kabi pokračovat po dobu nejméně 10 dnů.

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

Clindamycin Kabi se podává intramuskulární injekcí nebo intravenózní infuzí. Clindamycin Kabi **musí** být před intravenózním podáním naředěn a musí být podáván infuzí po dobu alespoň 10-60 minut. Koncentrace nesmí být větší než 18 mg klindamycinu na ml roztoku.

Clindamycin Kabi má být použit k intramuskulárnímu podání bez naředění.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na klindamycin nebo linkomycin (existuje paralelní alergie) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Clindamycin Kabi se má používat pouze k léčbě závažných infekcí. Při rozhodování, zda použít přípravek Clindamycin Kabi, má ošetřující lékař posoudit typ infekce a zvážit možné nebezpečí průjmu, který se může objevit, protože bylo referováno o případech kolitidy během léčby nebo po 2-3 týdnech po podání přípravku Clindamycin Kabi. Onemocnění je většinou závažnější u starších pacientů nebo u pacientů, kteří jsou oslabeni.

Závažné hypersenzitivní reakce zahrnující závažné kožní reakce, jako je poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván klindamycin. Pokud dojde k hypersenzitivní nebo závažné kožní reakci, léčba klindamycinem má být přerušena a má být zahájena adekvátní léčba (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 (myasthenia gravis, Parkinsonova choroba apod.)
- s gastrointestinální poruchou v anamnéze (např. dřívější záněty tlustého střeva)
- s atopickým onemocněním.

Po prvním podání se mohou objevit těžké alergické reakce. V tomto případě se musí léčba přípravkem Clindamycin Kabi okamžitě přerušit a je nutné zahájit standardní urgentní léčbu.

Rychle podaná intravenózní injekce může vyvolat 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) musí být v pravidelných intervalech monitorován, jak krevní obraz, tak jaterní a renální funkce.

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

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

Za určitých podmínek může být léčba klindamycinem alternativní formou léčby u pacientů s alergií na penicilin (hypersenzitivita na penicilin). Nejsou žádné zprávy o zkřížené alergii mezi klindamycinem a penicilinem a nelze ji očekávat na základě strukturálního rozdílu mezi těmito substancemi. Nicméně

jsou známy jednotlivé případy anafylaxe (hypersenzitivity) po podání klindamycinu u osob s již existující alergií na penicilin. Toto je nutné brát v úvahu v průběhu léčby klindamycinem u pacientů, kteří jsou alergičtí na penicilin.

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 látkami vyvolává změny normální mikrobiální flóry tlustého střeva, což může vést k přerůstání *Clostridium difficile*.

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

Hypervirulentní kmeny *Clostridium difficile* jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou, protože tyto infekce mohou být rezistentní na antibiotika a mohou vyžadovat kolektomii.

Diagnózu CDAD je důležité vzít v úvahu u pacientů s průjmem vzniklým po podávání antibiotik.

V tomto případě musí být provedena pečlivá anamnéza, protože CDAD se může objevit 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

V této situaci jsou kontraindikovány léky inhibující peristaltiku.

Clindamycin Kabi se nemá používat v případech akutních infekcí dýchacího ústrojí, pokud se jedná o virová onemocnění.

Clindamycin Kabi není vhodný k léčbě meningitidy vzhledem k tomu, že koncentrace antibiotika v cerebrospinálním likvoru je příliš nízká.

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol, který může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků včetně problémů s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). Proto nemá být tento léčivý přípravek podáván novorozencům (do 4 týdnů věku), pokud to nedoporučí lékař.

Tento léčivý přípravek nemá být podáván déle než jeden týden malým dětem (do 3 let věku) bez porady se zdravotnickým pracovníkem.

Po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“). To je třeba vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, stejně jako u pacientů s onemocněním jater nebo ledvin.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených klindamycinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin, acenokumarol a fluindion) 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.

Přípravek Clindamycin Kabi nemá být, pokud možno podáván s erythromycinem vzhledem k antibakteriálnímu účinku, který byl *in vitro* pozorován jako antagonistický.

Je prokázána zkřížená rezistence patogenů vůči klindamycinu a linkomycinu.

Vzhledem k jeho účinku vyvolávajícímu blokádu neuromuskulárního přenosu, může přípravek Clindamycin Kabi zvyšovat účinek myorelaxancií. Výsledkem toho je, že může dojít během chirurgického zákroku neočekávaně k život ohrožující příhodě.

Klindamycin je metabolizován převážně enzymem CYP3A4 a v menší míře CYP3A5 na hlavní metabolit klindamycin-sulfoxid a vedlejší metabolit N-desmethylklindamycin. Proto inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 mohou redukovat clearance klindamycinu a induktory těchto izoenzymů mohou zvyšovat clearance klindamycinu. V přítomnosti silných induktorů CYP3A4, jako je rifampicin, sledujte možný pokles účinnosti.

*In vitro* studie ukazují, že klindamycin neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP2D6 a pouze mírně inhibuje CYP3A4. Proto jsou nepravděpodobné klinicky významné interakce mezi klindamycinem a současně podávanými léčivými přípravky metabolizovanými enzymy CYP.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství:

Velká studie provedená u těhotných žen, kdy bylo sledováno přibližně 650 novorozenců vystavených působení přípravku v prvních 3 měsících těhotenství, neukázala nárůst malformací. Avšak o bezpečnosti klindamycinu v těhotenství nejsou adekvátní údaje. Klindamycin prostupuje placentární bariérou. Předpokládá se, že koncentrace s terapeutickým účinkem může přestupovat do plodu. V případě použití přípravku v průběhu těhotenství, je nutno pečlivě uvážit výhody léčby oproti možným rizikům.

##### Kojení:

Klindamycin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto možnost přecitlivosti, průjmu a osídlení kvasinkami slizničních membrán u kojenců nelze vyloučit. V případě použití přípravku v průběhu kojení, je nutno pečlivě uvážit výhody léčby oproti možným rizikům.

##### Fertilita:

Studie na zvířatech neodhalily žádné účinky na fertilitu. 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.

V ojedinělých případech byly pozorovány nežádoucí účinky (např. anafylaktický šok) (viz bod 4.8), které mohou pacienty vyřadit z aktivního silničního provozu nebo z řízení strojů a práce za nebezpečných podmínek.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

a) Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka uvádí nežádoucí účinky zjištěné na základě zkušeností z klinických studií a po uvedení přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Četnost nežádoucího účinku je uvedena podle následující konvence:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky uvedené v těchto skupinách jsou řazeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	<u>Velmi časté</u> ( $\geq 1/10$ )	<u>Časté</u> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<u>Méně časté</u> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<u>Vzácné</u> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<u>Velmi vzácné</u> ( $< 1/10\ 000$ )	<u>Není známo</u> (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				Poléková horečka, hypersenzitivní reakce na benzylalkohol (“gasping syndrom”)	Anafylaktická reakce**	<u>Anafylaktický šok*</u> , <u>anafylaktoidní reakce</u> , <u>hypersenzitivita*</u>
Poruchy nervového systému			Dysgeuzie, neuromuskulární blokáda			Ospalost, závratě, bolesti hlavy,
Srdeční poruchy			Kardiorespirační zástava§			
Cévní poruchy		Tromboflebitida	Hypotenze§			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, zvracení, nauzea					
Poruchy jater a žlučových cest					Přechodná hepatitida s cholestatickou žloutenkou	Žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáně		<u>Makulopapulózní exantém</u> , <u>morbiliformní exantém*</u> , <u>kopřivka</u>		Toxická epidermální nekrolýza (TEN)*, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)*, Lyellův syndrom, angioedém, exfoliativní dermatitida*, bulózní dermatitida*, erythema multiforme, pruritus, vaginitida	Vyrážka a tvorba puchýřů (hypersenzitivní reakce)	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptom)*, 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 indentifikované po uvedení přípravku na trh

# viz bod 4.4

§ vzácné případy byly hlášeny po příliš rychlém intravenózním podání (viz bod 4.2)

### **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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Až doposud nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování. Hemodialýza a peritoneální dialýza jsou neúčinné. Není známo žádné specifické antidotum. Přípravek Clindamycin Kabi 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:

Klindamycin se váže na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu a inhibuje syntézu proteinů. Klindamycin má převážně bakteriostatický účinek.

Farmakodynamické účinky:

Účinnost je podstatně závislá na době, kdy hladina přípravku je nad minimální inhibiční koncentrací patogenů (MIC).

Mechanismus rezistence:

Rezistence na klindamycin může být způsobena následujícími mechanismy:

Rezistence stafylokoků a streptokoků je často založena na methyl skupinách stále více se vážajících na 23S rRNA (tzv. konstituční MLS<sub>B</sub>-rezistence), čímž se vysoce snižuje afinita vazby klindamycinu na ribozom.

Většina methicilin-rezistentních *S. aureus* (MRSA) vykazuje konstituční MLS<sub>B</sub> typ rezistence, a je proto rezistentní vůči 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 konstitutivní MLS<sub>B</sub>-rezistencí. Kmeny s konstituční MLS<sub>B</sub>-rezistencí vykazují celkovou zkříženou rezistenci klindamycinu s linkomycinem, makrolidy (např. azithromycinem, klarithromycinem, erythromycinem, roxithromycinem, spiramycinem), stejně jako se streptograminem B.

### ***Hraniční hodnoty***

Obecná série ředění byla použita k testování klindamycinu. Pro citlivé a rezistentní bakterie byly definovány následující minimální inhibiční koncentrace:

EUCAST (Verze 7.1, platné od 10.03.2017)

Klinické hraniční hodnoty

Patogen	Citlivé	Rezistentní
<i>Staphylococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>1,2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

<i>S.pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Viridans skupina <i>streptococci</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Gramnegativní anaeroby	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Grampozitivní anaeroby	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<sup>1</sup> Indukovatelný klindamycinový odpor může být detekován antagonismem klindamycinové aktivity makrolidovým činidlem. Pokud tomu tak není, pak se bude vykazovat jako citlivý. Pokud se zjistí, pak se bude vykazovat jako odolný a musí se zvážit přidání tohoto komentáře do zprávy:  
"Klindamycin může být stále používán při krátkodobé léčbě méně závažných infekcí kůže a infekcí měkkých tkání, nepravděpodobný je vývoj konstitutivní odporu v průběhu této terapie".

<sup>2</sup> Klinický význam indukovatelné rezistence klindamycinu v kombinované léčbě těžkých infekcí *S. pyogenes* není znám.

<sup>3</sup> Indukovatelný klindamycinový odpor může být detekován antagonismem klindamycinové aktivity makrolidovým činidlem. Pokud tomu tak není detekována, pak se bude vykazovat jako citlivý. Pokud se zjistí, pak se musí hlásit jako rezistentní.

### Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může měnit geograficky a časem a je nutné sledovat lokální informace o rezistenci, zvláště v případech léčby závažných infekcí. Je-li to nutné, je třeba kontaktovat experta v případech, kdy lokální prevalence rezistence je taková, že funkčnost přípravku u některých typů infekcí je sporná. Zvláště u závažných infekcí nebo při selhání léčby se doporučuje stanovení mikrobiologické diagnózy s určením patogenu a jeho citlivosti vůči klindamycinu.

Obecně citlivé druhy	Poznámky
<b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>	
<i>Actinomyces israelii</i> *	
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococci</i> „viridans-skupina“ <sup>4</sup>	
<b>Anaerobní mikroorganismy</b>	
<i>Bacteroides spp.</i> * (s výjimkou <i>B. fragilis</i> )	
<i>Clostridium perfringens</i> *	
<i>Peptoniphilus spp.</i> *	
<i>Fusobacterium spp.</i> *	
<i>Peptostreptococcus</i> *	
<i>Prevotella spp.</i>	
<i>Propionibacterium spp.</i> *	
<i>Veillonella spp.</i> *	
<b>Ostatní mikroorganismy</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *	
<i>Gardnerella vaginalis</i> *	
<i>Mycoplasma hominis</i> *	

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problémem	Poznámky
<b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilin-rezistentní) <sup>+</sup>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Staphylococcus hominis</i>	

<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>#</sup>	
<b>Anaerobní mikroorganismy</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	

<b>Vrozeně rezistentní organismy</b>	
<b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>	
<i>Enterococcus spp.</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella spp.</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Anaerobní mikroorganismy</b>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<b>Jiné mikroorganismy</b>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

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

# Vrozená citlivost většiny izolátů je středního charakteru

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Rozdíl mezi použitými deriváty klindamycinu je pouze do doby absorpce a štěpení esterů. Potom klindamycin existuje v organismu jako volná báze (aktivní forma). Estery mohou být považovány za „prodrugs.“

Klindamycin fosfát je ve vodě rozpustný ester pro parenterální podání. Po podání 300 mg intramuskulárně je dosaženo po 3 hodinách maximální hladiny v séru v průměru 6 µg/ml, po intravenózním podání 300 mg dosahuje střední koncentrace v séru po 1 hodině přibližně 4-6 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 zánětu meningů, je difuze do subarachnoidálního prostoru nedostatečná. Vysoké koncentrace jsou dosaženy v kostech, synoviální, peritoneální, pleurální tekutině v hlenech 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 %, v hlenech 30-75 % a v hnisu 30 %.

### Biotransformace

Klindamycin je metabolizován především 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 střední až těžké insuficienci jater se biologický poločas prodlužuje.

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Příznaky intoxikace jsou snížení aktivity u živočichů a křeče.

Bylo referováno, že po opakovaných dávkách klindamycinu (i.m.) se u psů zvýšily hodnoty SGOT a SGPT a také došlo k mírnému zvětšení hmotnosti jater bez morfologických změn. Dlouhodobé podávání vyvolalo u psů poškození žaludeční sliznice a žlučníku.

V místě vpichu byly pozorovány lokální reakce (zánět, krvácení a poškození tkáně) po intramuskulárním a subkutánním podání, koncentrace podaného roztoku však zdaleka překračovala maximální terapeutickou koncentraci.

### Mutagenita a tumorigenní potenciál

Studie *in vitro* a *in vivo* neprokázaly mutagenní potenciál klindamycinu. Nebyly prováděny dlouhodobé studie u zvířat zjišťující tumorigenní potenciál klindamycinu.

### Reprodukční toxicita

Studie provedené na potkanech a myších neprokázaly poškození fertility nebo embryo/fetotoxické vlastnosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol

Dinatrium-edetát

Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Následující léčivé látky jsou fyzikálně inkompatibilní s přípravkem Clindamycin Kabi: ampicilin, fenytoin sodný, barbituráty, aminofylin, kalcium-glukonát, ciprofloxacín, magnesium-sulfát, ceftriaxon sodný, difenylhydantoin, idarubicin-hydrochlorid a ranitidin-hydrochlorid. 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:

18 měsíců

#### Po zředění:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C po naředění 0,9% chloridem sodným, složeným roztokem mléčnanu sodného a 5% glukózy.

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 nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °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**

Bezbarvé skleněné ampulky typu I.

2 ml:

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek.

4 ml:

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek.

6 ml:

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Clindamycin Kabi **musí** být před intravenózní infuzí naředěn (koncentrace nesmí být větší než 18 mg klindamycinu na ml) a musí být podáván infuzí po dobu alespoň 10-60 minut (nesmí být podáno více než 30 mg/min). Nesmí být nikdy podán ve formě i.v. bolusu.

<u>Dávka:</u>	<u>Roztok k ředění:</u>	<u>Minimální doba infuze:</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1200 mg	100 ml	60 min

Clindamycin Kabi může být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy nebo složeným roztokem mléčnanu sodného.

Intramuskulární podání je indikováno, jestliže z nějakých důvodů není možná intravenózní infuze.

Pouze k jednorázovému použití.

Tento léčivý přípravek musí být před použitím a také po naředění vizuálně zkontrolován. Nepoužívejte Clindamycin Kabi, pokud si všimnete jakýchkoli částic nebo silného zabarvení roztoku.

Mají být použity pouze čiré roztoky bez viditelných částic.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/301/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 6. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 1. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 7. 2021