

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klimicin 150 mg/ml injekční/infuzní roztok

clindamycinum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka (2 ml) roztoku obsahuje clindamycinum 300 mg ve formě clindamycini dihydrogenophosphas 356,46 mg.

Jedna injekční lahvička (4 ml) roztoku obsahuje clindamycinum 600 mg ve formě clindamycini dihydrogenophosphas 712,93 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje clindamycinum 150 mg ve formě clindamycini dihydrogenophosphas.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden ml roztoku obsahuje 9 mg benzylalkoholu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Popis přípravku: bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parenterálně podaný klindamycin je určen k léčbě infekcí vyvolaných bakteriemi citlivými na klindamycin. Je určen k léčbě:

- infekcí periodontálních tkání (periodontitida, odontogenní absces)
- infekcí horních cest dýchacích (tonzilitida, faryngitida, sinusitida, otitis media, spalová horečka) a infekcí dolních cest dýchacích (bronchitida, pneumonie, empyém, plicní absces)
- infekcí kůže a měkkých tkání (akné, furunkuly, celulitida, impetigo, erysipel, paronychium, infikované rány, abscesy)
- akutní a chronické osteomyelitidy, septické artritidy
- intraabdominální infekce (peritonitida, absces) v kombinaci s antibiotikem účinným proti gramnegativním bakteriím
- gynekologických infekcí (endometritida, parametritida, salpingitida, tuboovariální abscesy, pooperační infekce) v kombinaci s antibiotikem účinným proti gramnegativním bakteriím
- mozkové toxoplasmózy u pacientů s AIDS v kombinaci s pyrimethaminem
- pneumonie způsobené *Pneumocystis jiroveci* u pacientů s AIDS – v kombinaci s primachinem

- alternativní léčbě malárie způsobené *Plasmodium falciparum* v kombinaci s chininem.
-
- bakteriémie spojená s výše uvedenými infekcemi nebo u nichž existuje podezření, že s nimi souvisí

Tento přípravek je určen pro dospělé, dospívající a děti od 1 měsíce.

Je nutno přihlížet k oficiálním místním pokynům o správném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Doporučená denní dávka přípravku Klimicin při středně těžkých infekcích je 1200 až 1800 mg denně, rozdělená do 3 nebo 4 stejných dávek.

Při těžkých infekcích je doporučená dávka 2400 až 2700 mg denně, rozdělená do 3 nebo 4 stejných dávek. Při život ohrožujících infekcích je možno intravenózní dávku zvýšit až na maximálně 4800 mg za den.

Léčba malárie

Doporučená dávka je 20 mg/kg/den po dobu alespoň 5 dní.

Individuální intramuskulární dávky nesmějí přesáhnout 600 mg.

Individuální dávka v jediné infuzi nesmí přesáhnout 1200 mg.

Pediatrická populace

Přípravek Klimicin se nesmí podávat předčasně narozeným novorozencům nebo novorozencům do 1 měsíce narozeným v termínu z důvodu obsahu benzylalkoholu (viz body 4.3, 4.4).

Děti a dospívající ve věku od 1 měsíce až do 16 let: doporučená dávka je 20 až 40 mg/kg denně rozdělená do 3 nebo 4 stejných dávek.

Maximální denní dávka je 40 mg/kg tělesné hmotnosti.

Infekce beta-hemolytickými streptokoky vyžadují alespoň 10denní léčbu, aby se předešlo vzniku pozdních komplikací, tj. revmatické horečky a glomerulonefritidy.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná, s výjimkou pacientů s úplným selháním ledvin, kterým je nutno podat polovinu obvyklé dávky. U pacientů na hemodialýze, peritoneální dialýze nebo hemofiltraci není úprava dávky nutná (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Porucha funkce jater

Na základě naměřených sérových koncentrací léčiva může být nutné dávku upravit (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Způsob podání

Dávky se aplikují intramuskulárně nebo pomalou intravenózní infuzí.

Před intravenózním podáním je nutno roztok klindamycinu naředit, přičemž infuze musí trvat alespoň 10 až 60 minut (viz bod 6.6 Pokyny k použití přípravku a zacházení s ním).

4.3 Kontraindikace

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

Přípravek Klimicin se nesmí podávat předčasně narozeným novorozencům nebo novorozencům narozeným v termínu z důvodu obsahu benzylalkoholu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné hypersenzitivní a kožní reakce

U pacientů léčených klindamycinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce a případy závažných, život ohrožujících nebo fatálních kožních reakcí, včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Jakmile se objeví hypersenzitivita nebo závažná kožní reakce, je třeba podávání klindamycinu ukončit, zvážit alternativní terapii a zahájit vhodnou léčbu (viz body 4.3 Kontraindikace a 4.8 Nežádoucí účinky).

Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním klindamycinu v minulosti závažná kožní reakce, jako např. SJS, TEN, DRESS nebo AGEP, vyskytla, nesmí být léčba klindamycinem již znovu zahájena.

Gastrointestinální poruchy

Léčba antibakteriálními přípravky způsobuje změnu normální mikrobiální flory tlustého střeva vedoucí k přerůstání *Clostridioides difficile*. Toto bylo hlášeno téměř u všech antibiotik včetně klindamycinu. *Clostridioides difficile* produkuje toxiny A a B, které se podílí na rozvoji průjmu (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhea) a je primární příčinou tzv. postantibiotické kolitidy.

Diagnózu CDAD je důležité vzít v úvahu u všech pacientů s průjmem vzniklým po podávání antibakteriálních přípravků. Průjem může progredovat v kolitidu, včetně pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.8), a to od mírné až po fatální. Pokud vznikne podezření anebo se potvrdí postantibiotický průjem nebo kolitida, probíhající léčba antibiotiky včetně klindamycinu má být ukončena a mají být okamžitě zahájena adekvátní terapeutická opatření. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku jsou v těchto případech kontraindikovány.

Renální toxicita

Zřídka byly hlášeny případy akutního poškození ledvin, včetně akutního selhání ledvin. U pacientů, kteří mají již existující renální dysfunkci nebo souběžně užívají nefrotické léčivé přípravky, je třeba zvážit monitorování funkce ledvin. Pokud léčba trvá delší dobu, je vhodné provést funkční vyšetření jater a ledvin.

Superinfekce

Podávání přípravku Klimicin může vést k superinfekci rezistentními mikroorganismy, zejména kvasinkami.

Hypersenzitivita na penicilin

Léčba klindamycinem je možnou alternativní léčbou v případě alergie 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 látkami. Nicméně jsou známy jednotlivé případy anafylaktické reakce (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.

Další upozornění

Vzhledem k tomu, že klindamycin neproniká dostatečně do mozkomíšního moku, není vhodný pro léčbu meningitidy.

Klimicin se intravenózně nesmí podávat neředěný ve formě bolusové injekce, má se podávat ve formě pomalé infuze minimálně po dobu 10 – 60 minut (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol, existuje zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí. Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci.

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 15,1 mg sodíku v jedné ampulce (2 ml) a 30,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (4 ml), což jsou 0,75 % (resp. 1,5 %) doporučeného maximálního denního příjmu potravy podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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.

Neuromuskulární blokátory

Bylo prokázáno, že klindamycin má schopnost vyvolat blokádu neuromuskulárního přenosu a může potencovat účinek jiných neuromuskulárních blokátorů. U pacientů, kteří tyto léčivé přípravky užívají, je proto třeba podávat klindamycin opatrně.

Erythromycin

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

Linkomycin

Byla pozorována zkřížená rezistence mezi klindamycinem a linkomycinem.

Další interakce

Klindamycin je metabolizován především enzymem CYP3A4 a v menší míře pak CYP3A5. Proto mohou inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 snižovat clearance klindamycinu a induktory těchto izoenzymů mohou clearance klindamycinu zvyšovat (viz bod 5.2). V přítomnosti silného induktoru CYP3A4 rifampicinu, sledujte možný pokles účinnosti.

Studie *in vitro* naznačují, že klindamycin neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP2D6 a pouze mírně inhibuje CYP3A4. Klinicky významné interakce mezi klindamycinem a současně podávanými léčivými přípravky metabolizovanými těmito enzymy CYP jsou proto 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. Na základě reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy předpovědět odezvu u lidí.

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

Benzylalkohol může procházet placentou.

V klinických studiích u těhotných žen nebylo systémové podání klindamycinu během druhého a třetího trimestru spojeno se zvýšeným výskytem kongenitálních abnormalit. Neexistují žádné srovnatelné a kontrolované studie u těhotných žen během prvního trimestru.

Klindamycin by měl být v těhotenství používán jen tehdy, je-li to zcela nezbytné.

Kojení

Klindamycin se vylučuje do lidského mateřského mléka v koncentracích 0,7 - 3,8 µg/ml. Vzhledem k možnému riziku závažných nežádoucích účinků u kojených dětí, nemá být klindamycin podáván kojícím ženám, pokud to není nezbytně nutné.

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 člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klindamycin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky během léčby klindamycinem jsou průjem, vyrážka, tromboflebitida a abnormální výsledky funkčních jaterních testů. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které se mohou během léčby vyskytnout, jsou anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku), závažné kožní reakce jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, akutní selhání ledvin a pseudomembranózní kolitida. Po rychlém intravenózním podání byly zaznamenány také případy hypotenze a kardiopulmonální zástavy.

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky identifikované na základě zkušeností z klinických studií a postmarketingového průzkumu podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků 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). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	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)
Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida*				Kolitida vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> * Vaginální infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému					Agranulocytóza* Leukopenie* Neutropenie* Trombocytopenie* Eozinofilie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktický šok* Anafylaktoidní reakce* Anafylaktická reakce* Hypersenzitivita*
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie Neuromuskulární blokáda			Závratě Ospalost Bolest hlavy

Srdeční poruchy		Kardiopulmonální zástava**			
Cévní poruchy	Tromboflebitida	Hypotenze**			
Gastrointestinální poruchy		Průjem Nauzea			Bolesti břicha Zvracení
Poruchy ledvin a močových cest					Akutní poškození ledvin
Poruchy jater a žlučových cest					Žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Makulopapulární vyrážka	Erythema multiforme Pruritus Urtikaria			Toxická epidermální nekrolýza (TEN) * Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) * Léková kožní reakce s eozinofilií a celkovými příznaky (DRESS) * Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) * Angioedém* Exfoliativní dermatitida* Bulózní dermatitida* Morbiliformní vyrážka*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest Absces v místě aplikace			Podráždění v místě aplikace*
Vyšetření	Abnormální výsledky jaterních testů				

*Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh

**Byly hlášeny ve vzácných případech 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.

4.9 Předávkování

Hemodialýza a peritoneální dialýza jsou při odstranění klindamycinu ze séra neúčinné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, linkosamidy

ATC kód: J01FF01

Mechanismus účinku

Klindamycin je linkosamidové antibiotikum s převážně bakteriostatickou aktivitou. Může rovněž mít baktericidní účinky, nicméně to závisí na jeho koncentraci v místě infekce a citlivosti patogenních bakterií.

Klindamycin působí prostřednictvím inhibice syntézy proteinů v bakterii. Váže se na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu a inhibuje iniciaci peptidového řetězce bloádou transpeptidace. Důsledky inhibice syntézy proteinů zahrnují změny ve složení bakteriální buněčné stěny, sníženou schopnost bakterií přilnout k hostitelským buňkám a snížené uvolňování stafylokokových toxinů a β -laktamáz.

Makrolidová antibiotika a chloramfenikol mají stejný mechanismus účinku. V důsledku kompetice na stejném vazebném místě jsou jejich *in vitro* účinky antagonistické; současné používání těchto antibiotik se tudíž nedoporučuje.

Kromě účinků na syntézu proteinů klindamycin rovněž usnadňuje opsonizaci, vazbu komplementu, fagocytózu a intracelulární destrukci bakterií. V důsledku dlouhodobé vazby na ribozomy má klindamycin rovněž dlouhodobý postantibiotický účinek.

Mechanismus rezistence

Hlavní mechanismus bakteriální rezistence vůči klindamycinu je prostřednictvím změn ribozomálního vazebného místa, které mohou být konstitutivní nebo indukovatelné. Přítomnost enzymů degradujících klindamycin je vzácná a nižší příjem klindamycinu do buněk bakterií je málo pravděpodobný.

Je prokázána zkřížená rezistence patogenů vůči klindamycinu a linkomycinu.

Hraniční hodnoty

Rezistence je obvykle definována na základě interpretačních kritérií pro citlivost (hraničních hodnot) stanovených Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro systémově podávaná antibiotika.

Hraniční hodnoty Evropského výboru pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny níže.

Antimikrobiální citlivost

Tabulka 1. Interpretační kritéria EUCAST pro citlivost ke klindamycinu

Organismus	Hraniční hodnoty MIC(mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	0,5	0,5

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Skupina viridujících streptokoků	0,5	0,5
<i>Bacteroides</i> spp.	(4) ²	(4) ²
<i>Prevotella</i> spp.	0,25	0,25
<i>Fusobacterium Necrophoum</i>	0,25	0,25
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25	0,25
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25	0,25
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5
<i>Bacilli</i> spp., kromě <i>B. anthracis</i>	1	1

S = citlivý; R = rezistentní

¹ Inducibilní rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonizací aktivity klindamycinu makrolidovým přípravkem. Pokud není detekována, pak je nutné označit bakteriální kmeny jako ke klindamycinu citlivé. Pokud je zjištěna, označte bakteriální kmeny 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 konstitutivní rezistence v průběhu takovéto terapie je nepravděpodobný."

² Informaci jak přistupovat k hraničním hodnotám uvedeným v závorkách naleznete na webové stránce <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>

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.

Klindamycin je účinným antibiotikem k léčbě mnoha infekcí způsobených aerobními a anaerobními grampozitivními bakteriemi. Má rovněž dobrou aktivitu proti gramnegativním anaerobům. Je tedy jedním z nejúčinnějších antibiotik k léčbě infekcí způsobených *Bacteroides fragilis*. Klindamycin není účinný proti gramnegativním aerobním bakteriím.

Antimikrobiální aktivita klindamycinu

Běžně citlivé druhy:

Aerobní bakterie

Grampozitivní bakterie

Staphylococcus aureus (izoláty citlivé k meticilinu)

Streptococcus pneumoniae (izoláty citlivé k penicilinu)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus dysgalactiae

Gramnegativní bakterie
Chlamydia trachomatis

Anaerobní bakterie

Grampozitivní bakterie

Actinomyces spp.
Clostridium spp. (vyjma *Clostridioides difficile*)
Eggerthella (*Eubacterium*) spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Gramnegativní bakterie

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Houby

Pneumocystis jirovecii

Prvoci

Toxoplasma gondii
Plasmodium falciparum

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém:

Aerobní grampozitivní bakterie:

Staphylococcus aureus (izoláty rezistentní k meticilinu)
Koaguláza-negativní stafylokoky
Streptococcus pneumoniae (izoláty rezistentní k penicilinu)
Streptococcus agalactiae

Anaerobní bakterie

Bacteroides fragilis

Vrozeně rezistentní organismy

Aerobní grampozitivní bakterie:

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aerobní gramnegativní bakterie:

Enterobacteriaceae (*Enterobacteriaceae*)
Haemophilus influenzae
Neisseria spp.
Klebsiella spp.
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobní grampozitivní bakterie:

Clostridioides difficile

Jiné mikroorganismy

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fosfátová sůl klindamycinu je biologicky inaktivní. *In vivo* se rychle hydrolyzuje na aktivní klindamycin. Biologická dostupnost klindamycinu ze sodné soli klindamycinu je vyšší než 75 %.

Po **intramuskulárním** podání klindamycinu se jeho maximální koncentrace u dospělých dosáhne po 2,5 až 3 hodinách a u dětí po 1 hodině. Po intramuskulárním podání 300 mg klindamycinu jsou jeho sérové koncentrace po 2,5 hodinách 4,9 mg/l a po 8 hodinách 2,8 mg/l. Po dávce 600 mg/12 h jsou jeho maximální koncentrace 9,0 mg/l. U dětí podání jedné dávky 3-5 mg/kg vede k maximálním sérovým koncentracím 4 mg/l.

Naměřené maximální sérové koncentrace klindamycinu jsou po **intravenózním** podání velmi proměnlivé. Po podání 600 nebo 300 mg jsou jeho koncentrace 6-29 mg/l nebo 2,6-26 mg/l. U dětí do 1 roku věku jsou jeho maximální sérové koncentrace po maximální dávce 12,69 mg/l.

U dospělých dobrovolníků sérové koncentrace po dávkách 600 mg/6 h, 600 mg/8 h a 900 mg/8 h dosáhly 10,9, 10,8 a 14,1 mg klindamycinu/ml. Po intravenózním podání klindamycinu dětem v dávce 5 -7 mg/kg bylo dosaženo sérových koncentrací 10 mg/l.

Terapeutické koncentrace se u dospělých dosáhne, pokud se klindamycin podá každých 8-12 hodin a u dětí každých 6-8 hodin. Konstantní terapeutické koncentrace se rovněž dosáhne kontinuální intravenózní infuzí klindamycinu.

Distribuce

Klindamycin snadno proniká do většiny tělních tekutin a tkání (včetně kostí).

Neprostupuje do centrálního nervového systému ani při narušené hematoencefalické bariéře (např. zánětem).

Koncentrace klindamycinu ve slinách a tkáni dásní jsou podobné koncentracím v séru.

Koncentrace léčiva v bronchiálních sekretech jsou rovněž terapeuticky uspokojivé.

Množství klindamycinu ve žluči je 2-3krát vyšší než v séru. V případě obstrukce žlučových cest nelze ve žluči nalézt žádné antibiotikum. Ve stěně žlučníku je klindamycin přítomen v minimálních koncentracích.

Klindamycin v případě zánětu peritonea (i při vzniku ascitu) do něj dobře proniká.

Klindamycin rovněž dobře proniká do tkání kolem dekubitů. Po intravenózním podání 600 mg klindamycinu je jeho koncentrace ve tkáni dekubitů přibližně 2,5 µg/g.

Klindamycin dobře prostupuje do žaludeční sliznice a žaludeční šťávy, kde je jeho koncentrace dvojnásobná oproti koncentraci v séru.

Klindamycin rovněž velmi dobře prostupuje do kostní tkáně.

Klindamycin prostupuje placentou a rovněž do mateřského mléka.

Koncentrace klindamycinu v neutrofilech a makrofázích je až 50x vyšší než koncentrace v extracelulární tekutině; jde o důsledek aktivního transportu klindamycinu do buněk.

Dlouhodobá přítomnost klindamycinu ve stolici (až po dobu 2 týdnů) je pravděpodobně důsledkem enterohepatální cirkulace.

Okolo 60 až 94 % klindamycinu je navázáno na plazmatické proteiny. Jeho distribuční objem je od 43 do 74 litrů (0,6-1,2 l/kg).

Biotransformace

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

Eliminace

Metabolity se vylučují převážně žlučí a částečně močí. Přibližně 13 % dávky se vyloučí močí v aktivní formě, částečně jako klindamycin a částečně jako jeho aktivní metabolit. Pouze 5 % aktivní formy se vyloučí stolicí. Eliminační poločas klindamycinu je 2-4 hodiny, přičemž jeho sérová clearance je 2,65 ml/s.

Starší pacienti U pacientů nad 70 let věku byla zjištěna mírně pomalejší absorpce perorální formy a mírně prodloužený eliminační poločas (4,71 hodin), žádná úprava dávky není potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Eliminační poločas klindamycinu je mírně prodloužen. Jelikož klindamycin se vylučuje především játry, není žádná úprava dávky potřebná, s výjimkou pacientů s úplným selháním ledvin. Dialýzou se léčivo z těla neodstraní.

Pacienti s poruchou funkce jater

Metabolismus a eliminace klindamycinu žlučí jsou sníženy, eliminační poločas je tudíž prodloužen o 39-500 %, a proto může být nutná úprava dávky.

Vliv jiných chorob

U pacientů s celiakií, jejunální divertikulózou nebo Crohnovou chorobou je absorpce klindamycinu zvýšena. U pacientů s AIDS je biologická dostupnost klindamycinu 1,5krát vyšší než u zdravých lidí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Na základě dat o akutní toxicitě po perorálním podání je, že klindamycin je látka s nízkou toxicitou. Po intraperitoneálním podání je jeho akutní toxicita mírně vyšší. Jeho LD₅₀ u potkanů je 745 mg/kg a u myši 997 mg/kg. Po intramuskulárním podání je LD₅₀ u potkanů vyšší než 3500 mg/kg a u myši je vyšší než 1600 mg/kg. Po intravenózním podání 855 mg/kg myším a subkutánní dávce 2618 mg/kg potkanům byla pozorována významná mortalita. U myši se rovněž vyskytly křeče a útlum.

Toxicita po opakovaném podání

Potkanům a psům byl klindamycin podáván po dobu 1 roku v dávkách až 300 mg/kg denně, což odpovídá 1,6 nebo 5,4násobku maximální doporučené dávky pro dospělé. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány ani u potkanů, kterým bylo podáváno 600 mg/kg denně (3,2násobek maximální doporučené dávky pro dospělé) po dobu 6 měsíců. U psů, kterým byla podávána stejná dávka po dobu 6 měsíců (10,8násobek maximální doporučené dávky pro dospělé), bylo zaznamenáno zvracení, ztráta chuti k jídlu a úbytek na váze.

Vliv na fertilitu a teratogenní potenciál

Během léčby klindamycinem nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu nebo rozmnožovací schopnosti, přičemž během dlouhodobé léčby klindamycinem se neprojevyly žádné teratogenní účinky.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

U savců nebyly pozorovány žádné mutagenní nebo karcinogenní účinky klindamycinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol, hydroxid sodný, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (k úpravě pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Klindamycin se nesmí podávat současně s roztoky obsahujícími vitaminy B komplexu. Existuje fyzikální inkompatibilita mezi klindamycinem a ampicilinem, sodnou solí fenytoinu, difenylhydantoinem, barbituráty, aminofylinem, kalcium-glukonátu a síranem hořečnatým ve formě roztoku.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Přípravek Klimicin naředěný v uvedených infuzních roztocích je v infuzních vacích stabilní při teplotě 25 °C po dobu 24 hodin.

Infuzní roztoky:

0,9% roztok chloridu sodného

5,0% roztok glukózy

5,0% roztok glukózy v 0,9% roztoku chloridu sodného

5,0% roztok glukózy v Ringerově roztoku

5,0% roztok glukózy v 0,45% NaCl plus 40 mekv KCl

2,5% roztok glukózy v Ringerově laktátovém roztoku

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

300 mg/2 ml: ampulka z bezbarvého skla, označená růžovým identifikačním proužkem a červenou tečkou, tvarovaná folie, krabička.

10 ampulek

600 mg/4 ml: injekční lahvička z bezbarvého skla s odtrhovacím víčkem, pryžová zátka, hliníkový kryt, plastový chránič, tvarovaná folie, krabička.

10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Pokyny k použití přípravku a zacházení s ním

Přípravek Klimicin se podává intramuskulárně nebo jako pomalá intravenózní infuze. Před intravenózním podáním je nutno roztok tohoto léčivého přípravku naředit. Koncentrace klindamycinu v intravenózním roztoku nesmí přesáhnout 18 mg/ml a rychlost infuze klindamycinu nesmí přesáhnout 30 mg/min. Ředění se provádí následovně:

Dávka	Ředicí roztok	Trvání infuze
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 až 60 minut

Takto ředěný roztok přípravku Klimicin je po přípravě použitelný při pokojové teplotě po dobu 24 hodin.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/017/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3.2.1992

Datum prodloužení registrace: 26.9.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 12. 2022