

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DALACIN C 150 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 150 mg klindamycinu (ve formě klindamycin-fosfátu).

Jedna 2ml ampulka obsahuje 300 mg klindamycinu .

Jedna 4ml ampulka obsahuje 600 mg klindamycinu.

Jedna 6ml ampulka obsahuje 900 mg klindamycinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Dalacin C 150 mg/ml injekční/infuzní roztok: 1 ml roztoku obsahuje 9 mg benzylalkoholu, což odpovídá koncentraci 9 mg/ml.

Sodík: 1 mg roztoku obsahuje 8,05 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní/injekční roztok

Popis přípravku

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Je indikován pro léčbu následujících infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na klindamycin (viz bod 5.1.):

- (a) Infekce horních cest dýchacích včetně tonzilitidy, faryngitidy, sinusitidy, otitis media a spály.
- (b) Infekce dolních cest dýchacích včetně bronchitidy, pneumonie, empyému a plicního abscesu.
- (c) Infekce kůže a měkkých tkání včetně akné, furunklů, celulitidy, impetiga, abscesů a infekce ran. Zdá se logické, že specifické kožní infekce a infekce měkkých tkání, jako erysipel a paronychium (panaritium) budou velmi dobře reagovat na léčbu klindamycinem.
- (d) Infekce kostí a kloubů včetně osteomyelitidy a septické artritidy.
- (e) Gynekologické infekce včetně endometritidy, celulitidy, infekce vaginálního pahýlu a tuboovariálního abscesu, salpingitidy a pánevních zánětů, pokud je klindamycin podáván v kombinaci s antibiotikem, které má vhodné spektrum účinnosti proti gramnegativním aerobům.
- (f) Intraabdominální infekce včetně peritonitidy a břišních abscesů, pokud je klindamycin podáván v kombinaci s antibiotikem, které má vhodné spektrum účinnosti proti gramnegativním aerobům.

- (g) Septikemie a endokarditida. Účinnost klindamycinu v léčbě vybraných případů endokarditidy byla doložena, jestliže testováním příslušných dosažitelných koncentrací *in vitro* bylo určeno, že je klindamycin baktericidní.
- (h) Dentální infekce, jako je například periodontální absces a periodontitida.
- (i) Toxoplazmová encefalitida u pacientů s AIDS. U pacientů, kteří netolerují konvenční léčbu, byla prokázána účinnost klindamycinu v kombinaci s pyrimethaminem.
- (j) Pneumonie způsobená *Pneumocystis jiroveci* (dříve klasifikovaná jako *Pneumocystis carinii*) u pacientů s AIDS. U pacientů, kteří nesnášejí obvyklou terapii, nebo odpověď na tuto léčbu není u nich dostatečná, může být použit klindamycin v kombinaci s primachinem.
- (k) Malárie, včetně způsobené multirezistentním *Plasmodium falciparum*, v kombinaci s chininem. Babesióza v kombinaci s chininem.
- (l) Profylaxe endokarditidy u pacientů hypersenzitivních /alergických na penicilin(y).
- (m) Profylaxe infekcí při chirurgických výkonech na hlavě a krku. Klindamycin-fosfát rozpuštěný ve fyziologickém roztoku lze použít při operaci k výplachům operačního pole.

Pokud je klindamycin-fosfát podáván spolu s aminoglykosidovými antibiotiky, jako je gentamicin nebo tobramycin, je účinný v prevenci rozvoje peritonitidy nebo intraabdominálního abscesu po perforaci střeva s následnou bakteriální kontaminací po traumatu.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající starší 12 let

Pro intramuskulární podání se používá klindamycin-fosfát neředěný.

Pro intravenózní podání musí být klindamycin-fosfát naředěný (viz bod 6.6 - Ředění a rychlost podávání infuze).

Klindamycin-fosfát se nesmí podávat nezředěný intravenózně jako bolus, je třeba jej aplikovat po dobu nejméně 10 až 60 minut.

Obvyklá denní dávka klindamycin-fosfátu pro dospělé u intraabdominálních infekcí, pánevních zánětů u žen a u dalších komplikovaných nebo závažných infekcí je 2400-2700 mg/den rozdělená do 3 nebo 4 stejných dávek.

Méně komplikované infekce vyvolané citlivějšími mikroorganismy mohou reagovat na nižší dávky jako například 1200 až 1800 mg/den rozdělené do 3 nebo 4 stejných dávek.

Úspěšně byly podávány dávky až do 4800 mg denně, nicméně maximální doporučená dávka je 2700 mg/den.

Jednotlivé intramuskulární dávky vyšší než 600 mg ani intravenózní dávky vyšší než 1200 mg v jednodinové infuzi nejsou doporučeny.

Děti

Protože injekční forma přípravku obsahuje benzylalkohol, nesmí být podána předčasně narozeným dětem a novorozencům (viz bod 4.4).

Děti od 1 měsíce věku

20 – 40 mg/kg/den ve 3 nebo 4 stejných dávkách.
U dětí je minimální doporučená dávka 300 mg/den.

U dětí do 3 let je podání přípravku DALACIN C indikováno, jen pokud je to nezbytně nutné (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Farmakokinetické studie klindamycinu neprokázaly po perorálním nebo intravenózním podání žádné klinicky významné rozdíly mezi mladými a staršími jedinci s normální funkcí jater a normální (v závislosti na věku) funkcí ledvin. U starších pacientů s normální funkcí jater a normální (v závislosti na věku) funkcí ledvin proto není zapotřebí upravovat dávku. (Viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být nutné snížit dávky klindamycinu, vzhledem k prodloužení eliminace.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být nutné snížení dávek klindamycinu, vzhledem k prodloužení eliminace.

Dávkování v určitých indikacích

(a) Léčba infekcí vyvolaných beta-hemolytickým streptokokem:

Viz výše uvedená doporučení dávkování v bodech o dospělých a dětech. Léčba musí trvat nejméně 10 dnů.

(b) Zánětlivá onemocnění pánevních orgánů - léčba při hospitalizaci

Klindamycin-fosfát 900 mg (i.v.) každých 8 hodin denně v kombinaci s vhodným antibiotikem účinným proti gramnegativní aerobům podávaným i.v.; např. s gentamicinem v dávce 2,0 mg/kg a dále 1,5 mg/kg každých 8 hodin denně u pacientek s normální funkcí ledvin. Intravenózní terapie má trvat nejméně 4 dny a nejméně ještě 48 hodin poté, co se stav pacienta zlepší. Poté se pokračuje v perorálním podávání klindamycin-hydrochloridu v dávce 450-600 mg každých 6 hodin denně tak dlouho, aby celková doba léčby byla 10 až 14 dnů.

(c) Toxoplazmová encefalitida u pacientů s AIDS

Klindamycin-fosfát i.v. nebo klindamycin-hydrochlorid perorálně 600 až 1200 (2400) mg každých 6 hodin po dobu dvou týdnů. Dále následuje udržovací terapie nejméně 1200 mg/den (300 až 600 mg perorálně každých 6 hodin). Celkové trvání léčby je obvykle 8 až 10 týdnů. Pyrimethamin se podává v dávce 25 až 75 mg/den perorálně po dobu 8 až 10 týdnů. Při použití vyšších dávek pyrimethaminu je vhodné současně podávat kyselinu listovou v dávce 10 až 20 mg/den.

(d) Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jiroveci* u pacientů s AIDS

Klindamycin-fosfát i.v. v dávce 600 až 900 mg každých 6 hodin nebo 900 mg i.v. každých 8 hodin nebo klindamycin-hydrochlorid v dávce 300 až 450 mg každých 6 hodin (1200-1800 mg/den) po dobu 21 dnů společně s primachinem v dávce 15 až 30 mg perorálně jednou denně po dobu 21 dnů.

(e) Akutní streptokoková tonzilitida/faryngitida

Klindamycin-hydrochlorid - tobolky 300 mg perorálně, 2x denně po dobu 10 dnů.

(f) Malárie, babesióza

Klindamycin-hydrochlorid – tobolky (perorální podání).

Nekomplikovaná malárie (*P. falciparum*)

Dospělí a dospívající

Chinin-sulfát: 650 mg perorálně třikrát denně po dobu 3 nebo 7 dní plus klindamycin: 20 mg /kg/den perorálně rozděleno na tři dávky denně po dobu 7 dní.

Děti

Chinin-sulfát: 10 mg/kg perorálně třikrát denně po dobu 3 nebo 7 dní plus klindamycin: 20 mg /kg/den perorálně rozděleno na tři dávky denně po dobu 7 dní.

Závažná malárie

Dospělí a dospívající

Chinidin-glukonát: nasycovací dávka 10 mg/kg podaná intravenózně v průběhu 1-2 hodin, poté 0,02 mg/kg/min kontinuální infuzí po dobu alespoň 24 hodin (v případě alternativního dávkovacího režimu si prosím přečtěte informace v SmPC přípravku obsahujícího chinidin). Jakmile je denzita parazita <1% a pacient může užívat perorální medikaci, ukončete léčbu perorálním chinidinem dávkou uvedenou výše a kombinovanou s klindamycinem: 20 mg /kg/den perorálně rozděleno na tři dávky denně po dobu 7 dní. Pokud pacient není schopen užívat perorální medikaci, podává se nasycovací dávka klindamycinu 10 mg /kg intravenózně a následně se podává 5 mg /kg intravenózně každých 8 hodin. Je třeba se vyhnout rychlému intravenóznímu podání. Na perorálně podávaný klindamycin (perorální dávka uvedená výše) přejděte hned, jakmile je pacient schopen užívat lék perorálně. Trvání léčby je 7 dní.

Děti:

Chinidin-glukonát: Stejné dávkování v mg/kg a doporučení jako pro dospělé v kombinaci s klindamycinem: 20 mg /kg/den perorálně rozděleno na tři dávky denně po dobu 7 dní. Jestliže pacient není schopen užívat medikaci perorálně, podá se nasycovací dávka 10 mg/kg podaná intravenózně, následovaná 5 mg /kg intravenózně každých 8 hodin. Je třeba se vyhnout rychlému intravenóznímu podání. Na perorálně podávaný klindamycin (perorální dávka uvedená výše) se přejde, jakmile je pacient schopen užívat lék perorálně. Trvání léčby je 7 dní.

Babesióza: 300-600 mg 4x denně souběžně s perorálním podáním 650 mg chininu, 7-10 dní.

(g) Profylaxe endokarditidy u pacientů s hypersenzitivitou na penicilin

Klindamycin-hydrochlorid - tobolky (perorální podání).

Dospělí: 600 mg 1 hodinu před výkonem; děti: 20 mg/kg 1 hodinu před výkonem. Eventuálně, pokud je zapotřebí podat lék parenterálně: klindamycin-fosfát 600 mg i.v. 1 hodinu před výkonem.

(h) Infekce kostí a kloubů

7,5 mg/kg každých 6 hodin

(i) Profylaxe infekce při operacích na hlavě a krku

900 mg klindamycin-fosfátu rozpuštěné v 1000 ml fyziologického roztoku lze použít k výplachům operačního pole při ošetřování znečištěných ran na hlavě a krku před jejich sešitím.

4.3 Kontraindikace

Klindamycin je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na klindamycin nebo na linkomycin, případně na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Protože injekční forma přípravku obsahuje benzylalkohol, nesmí být podána předčasně narozeným dětem a novorozencům (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených klindamycinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně závažných kožních reakcí jako jsou léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Jakmile se objeví hypersenzitivita nebo závažná kožní reakce, je třeba podávání klindamycinu přerušit a zahájit vhodnou léčbu (viz body 4.3 Kontraindikace a 4.8 Nežádoucí účinky).

Léčba antibakteriálními přípravky vyvolává změny normální mikrobiální flory tlustého střeva, což může vést k přerůstání bakterie *Clostridium difficile*. To bylo hlášeno při používání téměř všech antibiotik, včetně klindamycinu. *Clostridium difficile* produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji průjmu vyvolaného *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea) a je primární příčinou „postantibiotické kolitidy“.

Je důležité vzít tuto diagnózu v úvahu u pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních přípravků. CDAD může progredovat do kolitidy, včetně pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.8), v rozmezí mírné až život ohrožující kolitidy. Při podezření nebo potvrzení průjmu či kolitidy vyvolaných antibiotiky má být současná antibakteriální terapie, včetně klindamycinu, přerušena a okamžitě mají být zahájena příslušná léčebná opatření. Léky inhibující peristaltiku jsou v této situaci kontraindikovány.

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

Podávání klindamycinu může vést k přerůstání necitlivými kmeny, zejména kvasinkami.

V případě prodloužení léčby je třeba provést testy funkce jater a ledvin.

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

Pomocné látky

Benzylalkohol

Injekční forma přípravku Dalacin C obsahuje benzylalkohol (viz bod 2). Konzervační látka benzylalkohol může způsobit hypersenzitivní reakce. Intravenózní podání benzylalkoholu bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím u pediatrických pacientů včetně novorozenců („gasping syndrom“). Ačkoli normální terapeutické dávky tohoto přípravku obvykle obsahují množství benzylalkoholu, které je podstatně nižší než množství uváděné v souvislosti s „gasping syndromem“, není známo minimální množství benzylalkoholu, při kterém může dojít k toxicitě.

Přípravky obsahující benzylalkohol se mají používat u novorozenců, pouze pokud je to nutné a pokud nejsou k dispozici žádné jiné alternativy. U předčasně narozených dětí a novorozenců s nízkou porodní hmotností může být vznik toxicity pravděpodobnější. Přípravky obsahující benzylalkohol se nemají používat déle než 1 týden u dětí mladších 3 let, pokud to není nutné. Pokud je nutné použití přípravku Dalacin C 150 mg/ml injekční/infuzní roztok s obsahem benzylalkoholu, je důležité vzít v úvahu kombinovanou denní metabolickou zátěž benzylalkoholem ze všech zdrojů, zejména u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, stejně jako u těhotných nebo kojících žen, kvůli riziku kumulace a toxicity (metabolická acidóza).

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bylo prokázáno, že injekčně podaný klindamycin má schopnost vyvolat blokádu neuromuskulárního přenosu a může potencovat účinek jiných neuromuskulárních blokátorů a tím potenciální riziko respirační deprese. U pacientů, kteří tento lék užívají, je proto třeba podávat klindamycin opatrně (př. myasthenia gravis).

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.

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/NR) a/nebo případy krvácení. U pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K mají být proto často prováděny koagulační testy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

Těhotenství

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

V klinických studiích u těhotných žen nebylo systémové podání klindamycinu během druhého a třetího trimestru spojeno se zvýšeným výskytem kongenitálních anomálií. 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.

Přípravek Dalacin C obsahuje konzervační látku benzylalkohol. Benzylalkohol může procházet placentou (viz bod 4.4).

Kojení

V lidském mateřském mléce byl zaznamenán výskyt klindamycinu v malém množství, v rozsahu od < 0,5 až 3,8 µg/ml.

Klindamycin může ovlivnit gastrointestinální flóru kojence a způsobit průjem, kvasinkovou infekci nebo vzácně přítomnost krve ve stolici nebo může eventuálně způsobit vyrážku. Pokud je nutná perorální nebo 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 zejména s ohledem na možný rozvoj průjmu.

Přípravek Dalacin C obsahuje konzervační látku benzylalkohol (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky klindamycinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly systematicky hodnoceny.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky spojené s lékem (MedDRA termíny) z databáze 100 mg ICC (N = 204) hlášené s četností odpovídající kategoriím časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$

až < 1/100), vzácné $\geq 1/10\ 000$ až < 1/1000 a ze spontánních hlášení s četností není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánového systému podle MedDRA	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	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida*			Kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> *, vaginální infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému	eosinofilie			Agranulocytóza*, leukopenie*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, Anafylaktoidní reakce, anafylaktické reakce*, hypersenzitivita*
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie		
Srdeční poruchy		Kardiopulmonální zástava [§] ,		
Cévní poruchy	Tromboflebitida	Hypotenze [§]		
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Bolest břicha, zvracení, nauzea		
Poruchy jater a žlučových cest				Žloutenka*
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní poškození ledvin [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Makulopapulózní vyrážka,	Kopřivka	Multiformní erytém, pruritus	Toxická epidermální nekrolýza (TEN)*, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)*, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS)*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*, angioedém*, exfoliativní dermatitida*, bulózní dermatitida*,

Třída orgánového systému podle MedDRA	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až <1/1 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				morbiliformní vyrážka*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolestivost, vznik abscesu		Lokální podráždění v místě injekce*
Vyšetření	Abnormality jaterních testů			

*Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh

§Byly hlášeny ve vzácných případech po příliš rychlém intravenózním podání (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

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

Klindamycin nelze odstranit ze séra hemodialýzou ani peritoneální dialýzou. Při předávkování klindamycinem není indikována specifická léčba, terapie je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, linkosamidy

ATC kód: J01FF01

Mechanismus účinku

Klindamycin je linkosamidové antibiotikum, které inhibuje syntézu bakteriálních proteinů. Váže se na podjednotku ribozomu 50S a ovlivňuje jak sestavování ribozomů, tak i proces translace. Přestože klindamycin-fosfát je *in vitro* inaktivní, při rychlé *in vivo* hydrolýze se tato sloučenina přemění na antibakteriálně účinný klindamycin. Při obvyklých dávkách vykazuje klindamycin bakteriostatickou aktivitu *in vitro*.

Vztah PK/PD

Účinnost závisí na časovém období, po které hladina látky překračuje minimální inhibiční koncentraci (MIC) daného patogenu (%T/MIC).

Rezistence

K rezistenci ke klindamycinu nejčastěji dochází v důsledku mutací na vazebném místě rRNA pro antibiotikum nebo v důsledku metylace specifických nukleotidů ve 23S RNA ribozomální podjednotky 50S. Tyto změny mohou určovat zkříženou rezistenci na makrolidy a streptograminy B (fenotyp MLS_B) *in vitro*. Výjimečně k rezistenci dochází v důsledku změn na ribozomálních proteinech. Rezistence ke klindamycinu může být v bakteriálních izolátech rezistentních na makrolidy indukována makrolidy. Indukovanou rezistenci lze prokázat diskovou difúzní metodou (D-testem) nebo bujónovou diluční metodou. Méně časté mechanismy rezistence zahrnují modifikaci antibiotika a aktivní eflux. Mezi klindamycinem a linkomycinem existuje úplná zkřížená rezistence. Stejně jako u mnohých jiných antibiotik se incidence rezistence liší podle druhu bakterií a geografické oblasti. U stafylokokových izolátů rezistentních k metilcinu a u pneumokokových izolátů rezistentních k penicilinu je incidence rezistence ke klindamycinu vyšší než u organismů citlivých k těmto látkám.

Hraniční hodnoty (breakpointy)

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.

Tabulka 1. Interpretační kritéria EUCAST pro citlivost ke klindamycinu

Organismus	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)		Hraniční hodnoty průměru zóny (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.*	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
Skupina viridujících streptokoků	0,5	0,5	19	19
Grampozitivní anaeroby	4	4	NA	NA
Gramnegativní anaeroby	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20
^a Obsah disku 2 µg klindamycinu NA = není použitelné; S = citlivý; R = rezistentní * 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."				

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.

Antimikrobiální aktivita

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 *Clostridium 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:

Clostridium difficile

Jiné mikroorganismy

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie sérových hladin po perorálním podání 150 mg klindamycin-hydrochloridu 24 zdravým dospělým dobrovolníkům ukázaly, že klindamycin je rychle vstřebáván po perorálním podání. Průměrných

maximálních sérových koncentrací ve výši 2,5 µg/ml bylo dosaženo za 45 minut. Po třech hodinách hladiny v séru klesají na 1,5 µg/ml a po 6 hodinách na 0,7 µg/ml. Perorálně podaný klindamycin se rychle a téměř úplně (90%) vstřebává a současné požití jídla znatelně nemění sérové koncentrace. Hladiny v séru byly od osoby k osobě a od dávky k dávce jednotné a předvídatelné. Studie sérových hladin po opakovaném podávání klindamycin hydrochloridu po dobu až 14 dní neprokázaly žádnou akumulaci léku nebo změnu jeho metabolismu. Sérový poločas klindamycinu je lehce zvýšen u pacientů s významným snížením funkce ledvin. Klindamycin nelze odstranit ze séra hemodialýzou ani peritoneální dialýzou. Koncentrace klindamycinu v séru se zvyšovaly lineárně se zvyšující se dávkou. Sérové hladiny překračovaly MIC (minimální inhibiční koncentraci) pro většinu indikovaných mikrobů po dobu nejméně 6 hodin po podání běžně doporučovaných dávek. Klindamycin snadno proniká do většiny tělních tekutin a tkání (včetně kostí). 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 a vedlejšího metabolitu N-desmethylyklindamycinu. Studie *in vitro* ukazují, že klindamycin neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP2D6 a pouze středně silně inhibuje CYP3A4. Proto jsou klinicky významné interakce mezi klindamycinem a současně podávanými léky metabolizovanými těmito CYP enzymy nepravděpodobné.

Prostupuje placentou do fetálního oběhu a je vylučován do mateřského mléka. Vysoké koncentrace je dosaženo ve žluči. Ke kumulaci dochází v leukocytech a makrofázích. Průměrný biologický poločas je 2,4 hod. Biologický poločas může být prodloužen u nedonošenců a pacientů s vážným hepatorenálním poškozením. Přibližně 10 % bioaktivní látky se vyloučí močí a 3,6% stolicí; zbytek se vylučuje v podobě biologicky neaktivních metabolitů. Dávky až do 2 g denně po dobu 14 dní byly dobře tolerovány zdravými dobrovolníky, pouze incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků stoupala se zvyšující se dávkou. V mozkomíšním moku nebylo dosaženo signifikantních koncentrací, a to ani při meningitidě.

Farmakokinetické studie u starších dobrovolníků (61-79 let) a mladých dospělých (18-39 let) ukázaly, že věk samotný nemá vliv na farmakokinetiku klindamycinu (clearance, eliminační poločas, distribuční objem, plocha pod křivkou sérové koncentrace) po i.v. podání klindamycin fosfátu. Po perorálním podání klindamycin hydrochloridu se eliminační poločas zvyšuje přibližně na 4,0 hod (rozmezí 3,4-5,1 hod) u starších osob ve srovnání s 3,2 hod (rozmezí 2,1-4,2 hod) u mladších. Rozsah absorpce však není rozdílný u obou věkových skupin a u starších osob s normální funkcí jater a normální funkcí ledvin (v závislosti na věku) není zapotřebí upravovat dávku léku.

Obézní pediatričtí pacienti ve věku od 2 do méně než 18 let a obézní dospělí ve věku 18 až 20 let

Analýza farmakokinetických údajů u obézních pediatrických pacientů ve věku od 2 do méně než 18 let a obézních dospělých ve věku od 18 do 20 let prokázala, že clearance a distribuční objem klindamycinu normalizované na celkovou tělesnou hmotnost jsou srovnatelné bez ohledu na obezitu a u těchto pacientů není třeba zvláštní úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Dlouhodobé studie na zvířatech ke zhodnocení karcinogenního potenciálu klindamycinu nebyly provedeny.

Mutagenita

Byly provedeny testy na genotoxicitu zahrnující „mikronukleus-test“ u potkanů a Ames Salmonella reverzní test. Oba testy byly negativní.

Poškození fertility

Studie fertility u potkanů léčených perorálně dávkou až do 300 mg/kg/den (průměrně 1,1x vyšší než nejvyšší doporučená dávka dospělým pacientům vypočtená v mg/m²) neodhalila žádné účinky na fertilitu a schopnost reprodukce.

V embryo-fetálních 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (E1519), dihydrát dinatrium-edetátu, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, voda pro injekci v množství do objemu 2 ml, 4 ml nebo 6 ml.

6.2 Inkompatibility

Solný roztok klindamycinu je kyselý.

Inkompatibilita se očekává v kombinaci s alkalickými přípravky a léky nestabilními při nízkém pH.

Následující léky jsou s klindamycin-fosfátem inkompatibilní: ampicilin, aminofylin, barbituráty, kalcium-glukonát, ceftriaxon, idarubicin, magnesium-sulfát, fenytoin a ranitidin.

Klindamycin-fosfát je inkompatibilní s přírodními gumovými zátkami.

Klindamycin zvyšuje účinnost neuromuskulárních blokátorů.

Klindamycin se nemá používat současně s chloramfenikolem nebo makrolidy, protože také působí na 50S podjednotku ribozómu a jejich účinek by se mohl navzájem antagonizovat.

Při současném podání klindamycinu a aminoglykosidů (gentamicin) nejsou vyloučeny interakce.

KOMPATIBILITA: Je známo, že klindamycin-fosfát je fyzikálně a chemicky kompatibilní nejméně po dobu 24 hodin v 5% roztoku glukózy ve vodě a v roztoku chloridu sodného pro injekční podání s následujícími antibiotiky v jejich obvykle používaných koncentracích: amikacin-sulfát, aztreonam, sodná sůl cefamandolu, cefazolinu, cefotaximu, cefoxitinu, ceftazidimu, ceftizoximu, gentamicin-sulfát, netilmicin-sulfát, piperacilin a tobramycin.

Kompatibilita a stabilita směsí léků závisí na koncentraci a dalších podmínkách.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ampulka z bezbarvého skla, krabička

Velikost balení: 1x 300 mg/2 ml, 1x 600 mg/4 ml, 1x 900 mg/6 ml, 3x 900 mg/6 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Klindamycin-fosfát **NIKDY** nepodáváme nezředěný jako intravenózní bolus. Přípravek aplikujeme v i.v. infuzi, která má trvat nejméně 10 až 60 minut.

Ředění a rychlost podávání infuze

Koncentrace klindamycinu v roztoku pro infuzi nemá být vyšší než 18 mg/1 ml a rychlost podávání infuze nemá překročit 30 mg za minutu.

Obvyklé rychlosti infuze jsou následující:

<u>Dávka</u>	<u>Rozpouštědlo</u>	<u>Doba</u>
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut
900 mg	50-100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	40 minut

Návod k otevírání ampulek: uchopte ampulku tak, aby bod na ampulce směřoval k vám, a zatlačte na vrchní část ampulky směrem od sebe.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/111/74-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.9.1976

Datum posledního prodloužení registrace: 4.6.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2023