

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clindamycin Noridem 150 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 150 mg klindamycínu (vo forme fosfátu).

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 300 mg klindamycínu (vo forme fosfátu).

Jedna 4 ml ampulka obsahuje 600 mg klindamycínu (vo forme fosfátu).

Jedna 6 ml ampulka obsahuje 900 mg klindamycínu (vo forme fosfátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje viac ako 7,72 mg sodíka.

Úplny zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia).

Číry a bezfarebný až takmer bezfarebný roztok.

pH: 5,5 – 7

osmolalita: 760 – 900 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Clindamycin Noridem je indikovaný v liečbe závažných infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na klindamycín dospelým, dospievajúcim a deťom ≥ 1 mesiac (pozri časti 4.2 a 5.1) na:

- infekcie kostí a kĺbov
 - chronická sinusitída
 - infekcie dolných dýchacích ciest
 - vnútrob brušné infekcie
 - infekcie panvových a ženských pohlavných orgánov
 - infekcie kože a mäkkých tkanív
 - infekcia zubov
 - liečba bakteriémie, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo je podozrenie, že s niektorou z nich súvisí
- a
- liečba oportúnnych infekcií spôsobených *Toxoplasma gondii* a *Pneumocystis jirovecii* u dospelých pacientov s oslabenou imunitou

V prípade aeróbných infekcií predstavuje klindamycín alternatívnu liečbu v prípade, že iné antibakteriálne látky sú neaktívne alebo kontraindikované (napr. v prípade alergie na penicilíny). V prípade anaeróbných infekcií možno zväžiť liečbu klindamycínom ako látkou prvej voľby. V prípade

polymikrobiálnej infekcie sa má zväziť použitie v kombinácii s látkou s primeranou aktivitou proti gramnegatívnym baktériám.

Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci starší ako 12 rokov

- na liečbu závažných infekcií: 1800 až 2700 mg klindamycínu denne v dvoch až štyroch rovnakých dávkach, zvyčajne v kombinácii s antibiotikom s dobrou účinnosťou proti aeróbnym gramnegatívnym baktériám.
- alebo na liečbu menej komplikovaných infekcií: 1200 až 1800 mg klindamycínu denne podávaných v troch alebo štyroch rovnakých dávkach.

Zvyčajne je maximálna denná dávka pre dospelých a dospelievajúcich starších ako 12 rokov 2700 mg klindamycínu v dvoch až štyroch rovnakých dávkach. Pri život ohrozujúcich infekciách sa podávali dávky až do 4800 mg/deň.

Pediatrická populácia

Deti (staršie ako 1 mesiac až 12 rokov):

Ťažké infekcie: 15 – 25 mg/kg/deň v troch alebo štyroch rovnakých dávkach.

Závažnejšie infekcie: 25 – 40 mg/kg/deň v troch alebo štyroch rovnakých dávkach. Pri závažných infekciách sa deťom odporúča podávať nie menej ako 300 mg/deň bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Klindamycín sa má dávkovať na základe celkovej telesnej hmotnosti bez ohľadu na obezitu.

Maximálna denná dávka by nemala prekročiť dávku pre dospelých.

Starší pacienti:

Polčas, distribučný objem a klírens a rozsah absorpcie po podaní klindamycínfosfátu nie sú zmenené vekom. Analýza údajov z klinických štúdií neodhalila žiadne zvýšenie toxicity súvisiace s vekom. U starších pacientov s normálnou funkciou pečene a normálnou funkciou obličiek (v závislosti od veku) preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. Ďalšie faktory, ktoré je potrebné vziať do úvahy, nájdete v časti 4.4.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým stupňom ochorenia pečene je polčas eliminácie klindamycínu predĺžený. Zníženie dávky vo všeobecnosti nie je potrebné, ak sa klindamycín podáva každých 8 hodín. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa však má monitorovať plazmatická koncentrácia klindamycínu. V závislosti od výsledkov si toto opatrenie môže vyžadovať zníženie dávky alebo predĺženie intervalov medzi dávkami.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V prípade ochorenia obličiek je polčas eliminácie predĺžený; avšak zníženie dávky nie je potrebné v prípade miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek. Napriek tomu sa má plazmatická koncentrácia monitorovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou. V závislosti od výsledkov si toto opatrenie môže vyžadovať zníženie dávky alebo predĺženie intervalu medzi dávkami o 8 alebo dokonca 12 hodín.

Dávkovanie v prípade hemodialýzy

Klindamycín sa nedá odstrániť hemodialýzou. Preto nie je potrebná žiadna ďalšia dávka pred alebo po hemodialýze.

Trvanie liečby

V prípade preukázaných alebo dokonca suspektných infekcií β -hemolytickými streptokokmi má liečba klindamycínom pokračovať najmenej 10 dní, aby sa zabránilo vzniku reumatickej horúčky alebo glomerulonefritídy.

Spôsob podávania

Clindamycin Noridem sa podáva intramuskulárnou injekciou alebo intravenóznou infúziou. Clindamycin Noridem sa musí pred intravenóznym podaním zriediť a má sa podávať infúziou aspoň 10 – 60 minút. Koncentrácia by nemala prekročiť 18 mg klindamycínu na ml roztoku. Na intramuskulárne podanie sa má Clindamycin Noridem použiť nezriedený.

Neodporúčajú sa jednorazové intramuskulárne (IM) injekcie väčšie ako 600 mg, ani podanie viac ako 1,2 g v jednej hodinovej infúzii.

Alternatívne sa liek môže podávať vo forme jednej rýchlej infúzie prvej dávky, po ktorej nasleduje kontinuálna intravenózna (IV) infúzia.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo linkomycín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane závažných kožných reakcií, ako sú lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), boli hlásené u pacientov dostávajúcich liečbu klindamycínom. Ak dôjde k hypersenzitivite alebo závažnej kožnej reakcii, musí sa prerušiť používanie klindamycínu a musí sa začať s vhodnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.8).

Alergia

Už po prvej aplikácii sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie. V tomto prípade sa musí liečba klindamycínom okamžite prerušiť a musia sa začať príslušné štandardné núdzové opatrenia.

Za určitých okolností môže byť liečba klindamycínom alternatívnou formou liečby u pacientov s alergiou na penicilín (precitlivosť na penicilín). Neboli hlásené žiadne skrížené alergie medzi klindamycínom a penicilínom a na základe štrukturálnych rozdielov medzi látkami sa to neočakáva. V jednotlivých prípadoch však existujú informácie o anafylaxii (precitlivenosti) na klindamycín u osôb s už existujúcou alergiou na penicilín. Toto treba vziať do úvahy pri liečbe klindamycínom u pacientov s alergiou na penicilín.

Kolitída

Klindamycín sa má používať len na liečbu závažných infekcií. Pri zvažovaní použitia klindamycínu by lekár mal mať na pamäti typ infekcie a potenciálne riziko hnačky, ktorá môže vzniknúť, pretože prípady kolitídy boli hlásené počas alebo dokonca dva alebo tri týždne po podaní klindamycínu. Ochorenie bude mať pravdepodobne závažnejší priebeh u starších pacientov alebo pacientov, ktorí sú oslabení.

Vývoj hnačky spojenej s *Clostridioides difficile* (CDAD) bol hlásený pri použití takmer všetkých antibakteriálnych látok vrátane klindamycínu. Pohybuje sa od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu.

Liečba antibakteriálnymi látkami mení normálnu flóru hrubého čreva, čo vedie k premnoženiu *C. difficile*. *C. difficile* produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD a sú primárnou príčinou „kolitídy spojenej s antibiotikami“.

Hypervirulentné kmene *C. difficile* sú spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou, pretože takéto infekcie môžu byť odolné voči antibiotickej liečbe a môžu vyžadovať kolektómiu.

Je dôležité zväziť diagnózu CDAD u pacientov, ktorí majú hnačku po podaní antibakteriálnych látok. V tomto prípade sa musí vykonať starostlivá anamnéza, pretože CDAD sa môže vyskytnúť až dva mesiace po liečbe antibiotikami.

Pri podozrení alebo potvrdení hnačky alebo kolitídy spojenej s antibiotikami alebo ich potvrdenia je potrebné prerušiť prebiehajúcu liečbu antibakteriálnymi látkami vrátane klindamycínu a okamžite začať s adekvátnymi terapeutickými opatreniami. V tejto situácii sú kontraindikované lieky inhibujúce peristaltiku.

Opatrenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov s

- poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2),
- poruchami nervovosvalového prenosu (myasthenia gravis, Parkinsonova choroba atď.), ako aj
- gastrointestinálnymi poruchami v anamnéze (napr. skoršie zápaly hrubého čreva).
- atopickými ochoreniami.

Bolusová injekcia

Rýchla intravenózna injekcia môže mať závažný účinok na srdce (pozri časť 4.8) a je potrebné sa jej vyhnúť.

Laboratórne vyšetrenie počas liečby

U dojčiat mladších ako jeden rok a pri dlhodobej liečbe (liečba dlhšia ako 10 dní) sa má v pravidelných intervaloch monitorovať hemogram, ako aj funkcia pečene a obličiek.

Akútne poškodenie obličiek

Zriedkavo bolo hlásené akútne poškodenie obličiek, vrátane akútneho zlyhania obličiek. U pacientov, ktorí trpia už existujúcou renálnou dysfunkciou alebo súbežne užívajú nefrotoxické lieky, sa má zväziť sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Necitlivé infekcie

Dlhodobá a opakovaná aplikácia klindamycínu môže viesť k superinfekcii a/alebo kolonizácii rezistentných patogénov alebo kvasiniek na kožu a sliznice.

Klindamycín sa nemá používať v prípade akútnych infekcií dýchacích ciest, ak sú spôsobené vírusmi.

Klindamycín nie je vhodný na liečbu meningitídy, pretože koncentrácia antibiotika získaného v mozgovo-miechovom moku je nedostatočná.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a vhodné dávkovanie u dojčiat mladších ako jeden mesiac neboli stanovené.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje až 7,72 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,39 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antagonisty vitamínu K

U pacientov liečených klindamycínom v kombinácii s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol a fluindión) boli hlásené zvýšené hodnoty koagulačných testov (PT/INR) a/alebo krvácanie. Preto sa u pacientov liečených antagonistami vitamínu K majú koagulačné testy vykonávať pravidelne.

Erytromycín

Ak je to možné, klindamycín sa nemá používať súbežne s erytromycínom, pretože sa *in vitro* pozoroval antagonizmus ich antibakteriálneho účinku.

Linkomycín

Existuje skrížená rezistencia patogénov voči klindamycínu a linkomycínu.

Neuromuskulárne blokátory

Kvôli svojim neuromuskulárno-blokujúcim vlastnostiam môže klindamycín zosilniť účinok svalových relaxancií. V dôsledku toho sa počas operácie môžu vyskytnúť neočakávané, život ohrozujúce udalosti.

Klindamycín sa metabolizuje prevažne prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A5 na hlavný metabolit klindamycín sulfoxid a vedľajší metabolit N-desmetylklindamycín. Preto môžu inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 zvyšovať plazmatické koncentrácie klindamycínu. Niektoré príklady silných inhibítorov CYP3A4 sú itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, ritonavir a kobicistát. Opatrnosť sa odporúča, ak sa klindamycín používa spolu so silnými inhibítormi CYP3A4. Induktory týchto enzýmov môžu zvýšiť klírens klindamycínu, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií. V prospektívnej štúdií s perorálne podávaným klindamycínom sa najnižšie koncentrácie klindamycínu znížili o 80 %, keď sa podával súbežne s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4. Ak sa klindamycín používa spolu so silnými induktormi CYP3A4, ako je rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, u pacientov sa má sledovať znížená účinnosť liečby.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že klindamycín neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 alebo CYP2D6. Klinicky dôležité interakcie medzi klindamycínom a súbežne podávanými liekmi metabolizovanými týmito enzýmami CYP sú preto nepravdepodobné. Na základe údajov *in vitro* môže perorálne podaný klindamycín inhibovať črevný CYP3A4, ale klinicky významné účinky parenterálne podávaného klindamycínu na súbežne podávané lieky metabolizované CYP3A4 sú nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľká štúdia s tehotnými ženami, v ktorej cca. bolo vyšetrených 650 novorodencov exponovaných v prvom trimestri gravidity, pričom sa nepreukázalo žiadne zvýšenie miery malformácií. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti klindamycínu počas gravidity.

V klinických štúdiách s tehotnými ženami sa systémové podávanie klindamycínu počas druhého a tretieho trimestra nespájalo so zvýšenou frekvenciou vrodených abnormalít. Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien počas prvého trimestra gravidity.

Klindamycín prechádza placentou. Predpokladá sa, že u plodu možno dosiahnuť koncentráciu s terapeutickým účinkom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Clindamycin Noridem sa má podávať len vtedy, keď nie sú dostupné žiadne iné možnosti liečby.

Dojčenie

Klindamycín sa vylučuje do materského mlieka, existuje riziko účinkov u dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien. Tieto účinky predstavujú riziko senzibilizácie, kožnej vyrážky, hnačky, krvi v stolici a osídlenia kvasinkami. Clindamycin Noridem sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neodhalili žiadne účinky na fertilitu. Neexistujú žiadne údaje o vplyve klindamycínu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klindamycin Noridem má mierny až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce účinky ako závraty, ospalosť a bolesti hlavy môžu obmedziť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V ojedinelých prípadoch boli pozorované nežiaduce účinky (napr. anafylaktický šok) (pozri časť 4.8), ktoré spôsobujú, že pacienti nie sú schopní aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky alebo obsluhovať stroje a pracovať bez vhodných opatrení z dôvodu nestability.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenom zozname sú nežiaduce reakcie zaznamenané počas klinických skúšaní a po uvedení na trh zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencia je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		pseudomembranózna kolitída ^{*,#}				kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i> [*] , vaginálna infekcia [*]
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza [*] , neutropénia [*] , trombocytopénia [*] , leukopénia [*] , eozinofília				
Poruchy imunitného systému				lieková horúčka	anafylaktická reakcia ^{*,#}	anafylaktický šok [*] , anafylaktoidná reakcia [*] , hypersenzitívnosť [*]
Poruchy nervového systému			dysgeúzia, neuromuskulárna blokáda			bolesť hlavy, ospalosť, závrat
Poruchy			kardiopul-			

srdca a srdcovej činnosti			monálne zastavenie [§]			
Poruchy ciev		tromboflebitída	hypotenzia [§]			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, bolesť brucha, vracanie, nauzea					
Poruchy pečene a žlčových ciest					prechodná hepatitída s cholestatickou žltáčkou	žltáčka *
Poruchy kože a podkožného tkaniva		makulopapulárna vyrážka, morbiliformná vyrážka *, urtikária		toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)*, Lyellov syndróm, angioedém *, exfoliatívna dermatitída *, bulózna dermatitída *, multiformný erytém *, pruritus, vaginitída	vyrážka a tvorba pľuzgierov (reakcia z precitlivosti)	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					polyartritída	
Poruchy obličiek a močových ciest						akútne poškodenie obličiek [#]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť, absces v mieste podania injekcie			podráždenie v mieste podania injekcie *

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		výsledky funkčných testov pečene mimo normy				
----------------------------------	--	---	--	--	--	--

* Nežiaduce účinky zaznamenané po uvedení lieku na trh

pozri časť 4.4

§ Zriedkavé prípady boli hlásené po príliš rýchlom intravenóznom podaní (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zatiaľ neboli pozorované žiadne príznaky predávkovania. Hemodialýza a peritoneálna dialýza sú neúčinné. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Clindamycin Noridem sa podáva prostredníctvom i.m. alebo i.v., a preto nie je výplach žalúdka užitočný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, linkozamidy, ATC kód: J01FF01

Mechanizmus účinku

Klindamycín sa viaže na 50S podjednotku bakteriálneho ribozómu a inhibuje syntézu proteínov. Klindamycín má prevažne bakteriostatický účinok.

Farmakodynamické účinky

Účinnosť závisí predovšetkým na dĺžke trvania pôsobenia, počas ktorej je hladina liečiva vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) patogénu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na klindamycín môže byť založená na nasledujúcich mechanizmoch:

Rezistencia u stafylokokov a streptokokov je prevažne založená na zvýšenej inkorporácii metylových skupín do 23S rRNA (tzv. konštitutívna MLSB rezistencia), čím je značne znížená väzbová afinita klindamycínu na ribozóm.

Väčšina meticilín-rezistentného *S. aureus* (MRSA) disponuje konštitutívnym MLSB fenotypom a je preto rezistentná na klindamycín. Infekcie spôsobené stafylokokmi rezistentnými na makrolidy by sa nemali liečiť klindamycínom ani v prípadoch, kedy bola preukázaná citlivosť in vitro, keďže je tu riziko, že mutanty s konštitutívnou rezistenciou MLSB sa vyselektujú a premnožia v priebehu liečby. U kmeňov s konštitutívnou rezistenciou MLSB je úplná skrížená rezistencia medzi klindamycínom a linkomycínom, makrolidmi (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín, roxitromycín, spiramycín), ako aj streptogramínom B.

Hraničné hodnoty

Citlivosť na klindamycín sa testovala pomocou obvyklej série riedení. Stanovili sa nasledujúce minimálne inhibičné koncentrácie pre citlivé a rezistentné mikroorganizmy.

EUCAST (verzia 13.0, účinná od 1.1.2023)

Klinické hraničné hodnoty

Patogén	Citlivý	Rezistentný
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (skupina A, B, C, G) ^{1,2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Viridans streptococci</i> ⁴	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁵	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Indukovateľná rezistencia na klindamycín môže byť zistená antagonizáciou aktivity klindamycínu makrolidovým činidlom. Ak nie je zistená, potom sa uvádzajú ako citlivé. Ak je zistená, potom sa uvádzajú ako rezistentné a treba zvážiť prídanie tohto komentára ku správe: „Klindamycín sa môže stále používať na krátkodobú liečbu menej závažných infekcií kože a mäkkých tkanív, pretože trvalá rezistencia sa počas tejto liečby pravdepodobne nevytvorí.“

² Klinický význam indukovateľnej rezistencie na klindamycín v kombinovanej liečbe závažných infekcií *S. pyogenes* nie je známy.

³ Indukovateľná rezistencia na klindamycín môže byť zistená antagonizáciou aktivity klindamycínu makrolidovým činidlom. Ak nie je zistená, potom sa uvádzajú ako citlivé. Ak je zistená, potom sa uvádzajú ako rezistentné.

⁴ Indukovateľná rezistencia na klindamycín môže byť zistená antagonizáciou aktivity klindamycínu makrolidovým činidlom. Ak nie je zistená, potom sa uvádzajú ako testované podľa klinických hraničných hodnôt. Ak je zistená, potom sa uvádzajú ako rezistentné.

⁵ U *Corynebacteria* sa môže vyskytnúť indukovateľná rezistencia na klindamycín. Toto možno zistiť antagonizáciou aktivity klindamycínu makrolidovým činidlom. Klinický význam nie je známy. V súčasnosti neexistuje žiadne odporúčanie na testovanie.

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhov môže kolísat v závislosti od geografickej polohy a času a predovšetkým pri liečbe závažných infekcií sú potrebné lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom. Predovšetkým pri liečbe závažných infekcií, alebo ak liečba zlyhala, je potrebné vykonať mikrobiologické testovanie patogénu a jeho citlivosti na klindamycín.

Často citlivé kmene
Grampozitívne aeróby
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Viridans Streptococci</i>
Anaeróby
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (s výnimkou <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Iné mikroorganizmy
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>

Kmene, pre ktoré získaná rezistencia môže byť problém
Grampozitívne aeróby
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentný na meticilín) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Gramnegatívne aeróby
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]
Anaeróby
<i>Bacteroides fragilis</i>

Inherentne rezistentné organizmy
Grampozitívne aeróby
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
Gramnegatívne aeróby
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeróby
<i>Clostridioides difficile</i>
Iné mikroorganizmy
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

[°] Pri vydaní tabuliek neboli dostupné žiadne aktualizované údaje. Primárna literatúra, vedecká štandardná literatúra a terapeutické odporúčania predpokladajú citlivosť.

[§] Inherentná citlivosť väčšiny izolátov vykazuje strednú rezistenciu.

⁺ Aspoň v regióne vykazuje miery odporu vyššie ako 50%.

[^] Súhrnný názov pre heterogénnu skupinu kmeňov streptokokov. Miera rezistencie sa môže líšiť v závislosti od prítomných kmeňov streptokokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rozdiel je potrebné urobiť len medzi derivátmi klindamycínu používanými do doby absorpcie a štiepenia esterov. Potom klindamycín existuje v tele ako voľná báza (aktívna forma). Estery by sa mali považovať za proliečivá. Klindamycínfosfát je vo vode rozpustný ester vhodný na parenterálne podanie. Pri intramuskulárnej injekcii 300 mg sú po 3 hodinách maximálne hladiny v sére približne 6 mikrogramov/ml, po intravenóznom podaní 300 mg, sú po jednej hodine priemerné sérové koncentrácie približne 4 – 6 mikrogramov/ml.

Distribúcia

Väzba klindamycínu na plazmatické proteíny závisí od koncentrácie a pri liečebnej dávke sa pohybuje v rozmedzí 40 až 94 %.

Klindamycín dobre prestupuje do tkanív, prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka u ľudí. Difúzia do subarachnoidálneho priestoru je nedostatočná, a to aj v prípade zapálených mozgových blán. Vysoké koncentrácie sa dosahujú v kostnom tkanive, synoviálnej tekutine, peritoneálnej tekutine, pleurálnej tekutine, expektoranciách a hnise. Uvádzajú sa tieto súbežné sérové koncentrácie liečiva: kostné tkanivo 40 % (20 – 75 %), v synoviálnej tekutine 50 %, v

peritoneálnej tekutine 50 %, v pleurálnej tekutine 50 – 90 %, pri expektoranciách 30 – 75 % a v hnise 30 %.

Metabolizmus

Klindamycín sa primárne metabolizuje v pečeni.

Štúdie *in vitro* na ľudských pečevných a črevných mikrozómoch ukázali, že klindamycín je prevažne oxidovaný prostredníctvom CYP3A4, s malým príspevom CYP3A5, za vzniku klindamycínsulfoxidu a vedľajšieho metabolitu, N-demetylklindamycínu.

Sérový polčas klindamycínu je cca. 3 hodiny u dospelých a cca. 2 hodiny u detí. V prítomnosti renálnej insuficiencie a stredne ťažkej až ťažkej hepatálnej insuficiencie sa polčas predlžuje.

Niektoré metabolity sú mikrobiologicky aktívne (N-demetyl a sulfoxid). Lieky, ktoré pôsobia ako indukory enzýmov v pečeni, skracujú strednú dobu zdržania klindamycínu v tele.

Eliminácia

Dve tretiny klindam

ycínu sa vylučujú stolicou a jedna tretina močom. Menej ako 10 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom.

Klindamycín nie je možné dialyzovať.

Obézni pediatrickí pacienti vo veku 2 rokov až do 18 rokov a obézni dospelí vo veku 18 až 20 rokov

Analýza farmakokinetických údajov u obéznych pediatrických pacientov vo veku 2 rokov až do 18 rokov a obéznych dospelých vo veku 18 až 20 rokov ukázala, že klírens klindamycínu a distribučný objem normalizované na celkovú telesnú hmotnosť boli porovnateľné s jedincami s normálnou hmotnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Symptómy intoxikácie sú znížená aktivita zvierat a kŕče.

Po opakovaných dávkach (i.m.) klindamycínu psom bolo zaznamenané zvýšenie SGOT a SGPT a tiež mierne zvýšenie hmotnosti pečene bez morfológických zmien. Dlhodobé podávanie klindamycínu psom vyvolalo poškodenie sliznice žalúdka a žlčníka.

Po intramuskulárnej a subkutánnej aplikácii boli pozorované lokálne reakcie v mieste vpichu (zápaly, hemorágie a poškodenie tkaniva), avšak koncentrácia aplikovaného roztoku vysoko presahovala maximálnu terapeutickú koncentráciu.

Karcinogenicita

Dlhodobé štúdie karcinogénneho potenciálu klindamycínu na zvieratách sa nevykonali.

Mutagenéza

Vykonané genotoxické testy zahŕňajú mikronukleový test na potkanoch a test Ames Salmonella Reversion. Výsledky oboch testov boli negatívne.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách embryonálneho vývoja plodu na potkanoch po perorálnom podaní a v štúdiách embryofetálneho vývoja na potkanoch a králikoch po subkutánnom podaní klindamycínu sa vývojová toxicita pozorovala len pri dávkach, ktoré viedli k toxicite pre matku.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch, ktorým sa klindamycín podával perorálne (iba potkanom) a subkutánne, nepreukázali žiadne známky poškodenia plodnosti alebo plodu, s výnimkou dávok, ktoré viedli k toxicite pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

edetát disodný
hydroxid sodný 5N (na úpravu pH)
kyselina chlór vodíková 5N (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nasledujúce liečivá sú fyzikálne nekompatibilné s klindamycínom:
ampicilín, aminofylín, barbituráty, glukonát vápenatý, ceftriaxón, disodná soľ, ciprofloxacín, difenylhydantoín, idarubicínium-hydrochlorid, síran horečnatý, fenytoín, sodná soľ a ranitidínium-chlorid. Roztoky solí klindamycínu majú nízke pH a možno odôvodnene očakávať inkompatibilitu s alkalickými prípravkami alebo s liekmi nestabilnými pri nízkom pH.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

12 mesiacov

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 24 hodín pri 25 °C a 2 – 8 °C s roztokmi chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) s koncentráciou klindamycín 6 a 18 mg/ml v polypropylénových infúzných vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené ampulky typu I obsahujúce 2 ml, 4 ml alebo 6 ml roztoku, zabalené v papierových škatuliach po 1, 5, 10 alebo 25 ampulkách.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Klindamycín Noridem sa musí pred intravenóznym podaním zriediť (nepresahujúc 18 mg klindamycínu na ml) a má sa podávať infúziou aspoň 10 – 60 minút (nepresahujúcou 30 mg/min). Nikdy sa nemôže podať ako intravenózný bolus.

Dávka klindamycínu	Množstvo roztoku	Minimálne trvanie infúzie
300 mg	50 ml	10 minút
600 mg	50 ml	20 minút
900 mg	50 – 100 ml	30 minút
1200 mg	100 ml	60 minút

Clindamycin Noridem sa môže riediť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Intramuskulárne podanie je indikované vtedy, keď z akýchkoľvek dôvodov nie je možná intravenózna infúzia.

Iba na jednorazové použitie.

Pred použitím a tiež po zriedení je potrebné liek vizuálne skontrolovať.
Majú sa použiť iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

15/0168/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023