

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clindamycin hameln 150 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje klindamycínium-fosfát, čo zodpovedá 150 mg klindamycínu (*clindamycinum*).

Každá ampulka s 2 ml roztoku obsahuje klindamycínium-fosfát, čo zodpovedá 300 mg klindamycínu.

Každá ampulka so 4 ml roztoku obsahuje klindamycínium-fosfát, čo zodpovedá 600 mg klindamycínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 9 mg benzylalkoholu - pozri časť 4.4.

Každý ml roztoku obsahuje až do 8,6 mg sodíka - pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Liek je číry, bezfarebný až slabo žltkastý roztok bez viditeľných častíc.
pH 5,5 - 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Clindamycin hameln je indikovaný na liečbu nasledovných závažných infekcií zapríčinených mikroorganizmami citlivými na klindamycín (pozri časť 5.1) u dospelých a detí starších ako 4 týždne:

- Infekcie kostí a kĺbov;
- Chronická sinusitída;
- Infekcie dolných dýchacích ciest;
- Komplikované intraabdominálne infekcie;
- Infekcie panvy a ženských pohlavných orgánov;
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív.

Treba brať do úvahy oficiálne usmernenia pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

- Na liečbu závažných infekcií:

- 1 800 až 2 700 mg klindamycínu denne, čo zodpovedá 12 až 18 ml lieku Clindamycin hameln podávaných v 2 až 4 rovnakých dávkach, všeobecne v kombinácii s antibiotikom dobre účinným proti aeróbnym gramnegatívnym baktériám, najmä v prípadoch:
 - intraabdominálnych infekcií (ako peritonitída a abdominálny absces)
 - infekcií panvy a ženských pohlavných orgánov (ako PID, endometritída, perivaginálne infekcie, tuboovariálne abscesy, salpingitída a panvová celulitída)
 - podozrenia na polymikrobiálne pľúcne infekcie (ako pri aspiračnej pneumónii, pľúcnom abscese, nekrotizujúcej pneumónii a empyéme).
- Na liečbu menej závažných infekcií:
 - 1 200 mg až 1 800 mg klindamycínu denne, čo zodpovedá 8 až 12 ml lieku Clindamycin hameln podávaných v 3 alebo 4 rovnakých dávkach.

Pri život ohrozujúcich infekciách boli podávané dávky až do 4 800 mg/deň.

Neodporúčajú sa jednotlivé intramuskulárne dávky vyššie ako 600 mg klindamycínu ani intravenózne infúzne dávky vyššie ako 1 200 mg klindamycínu v jednohodinovej infúzii.

Alternatívne sa liek môže podávať vo forme jednorazovej rýchlej infúzie prvej dávky, po ktorej nasleduje kontinuálna IV infúzia.

Pediatrická populácia

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol, a preto sa nemá podávať predčasne narodeným, alebo donoseným novorodencom, a má sa používať opatrne u detí starších ako štyri týždne (pozri časť 4.4).

Deti vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov

V závislosti od závažnosti infekcie sa odporúča 20 - 40 mg/kg/deň rozdelených do troch alebo štyroch rovnakých dávok.

Clindamycin hameln sa musí dávkovať na základe celkovej telesnej hmotnosti bez ohľadu na obezitu (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

Polčas, distribučný objem, klírens a rozsah absorpcie po podávaní klindamycínium-fosfátu sa zvyšujúcim sa vekom nemenia. Analýza údajov z klinických štúdií neodhalila žiadne zvýšenie toxicity súvisiace s vekom. Požiadavky na dávkovanie u starších pacientov preto nemá ovplyvňovať samotný vek. Pozri časť 4.4 pre ďalšie faktory, ktoré je potrebné vziať do úvahy.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene stredne ťažkého až ťažkého stupňa je predĺžený eliminačný polčas klindamycínu. Ak sa Clindamycin hameln podáva každých 8 hodín, nie je zníženie dávok všeobecne potrebné. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebné monitorovať plazmatické koncentrácie klindamycínu. V závislosti od výsledkov týchto meraní môže byť potrebné zníženie dávky alebo predĺženie intervalov medzi dávkami.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruchách funkcie obličiek je predĺžený eliminačný polčas; ale pri ľahkých až stredne ťažkých poruchách funkcie obličiek nie je potrebné zníženie dávok. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou je potrebné monitorovať plazmatické koncentrácie. V závislosti od výsledkov týchto meraní môže byť potrebné zníženie dávky alebo predĺženie intervalov medzi dávkami o 8 až 12 hodín.

Dávkovanie pri hemodialýze

Klindamycín sa nedá odstrániť hemodialýzou. Preto nie je potrebná dodatočná dávka pred hemodialýzou alebo po nej.

Trvanie liečby

V prípade preukázaných infekcií alebo dokonca pri podozrení na infekcie β -hemolytickými streptokokmi má liečba klindamycínom pokračovať aspoň 10 dní, aby sa zabránilo následnej reumatickej horúčke alebo glomerulonefritide.

Clindamycin hameln sa nemá používať dlhšie ako týždeň u detí mladších ako 3 roky kvôli zvýšenému riziku akumulácie benzylalkoholu (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Intramuskulárnou injekciou alebo intravenóznou infúziou po riedení.

Tento liek sa NESMIE podávať ako intravenózna bolusová injekcia, pretože rýchla intravenózna injekcia neriedeného klindamycínu môže viesť k zastaveniu srdca (pozri časť 4.4).

Liek sa má pred použitím a tiež po zriedení vizuálne skontrolovať. Liek sa nesmie použiť, ak obsahuje nejaké častice alebo ak je roztok výrazne sfarbený. Majú sa použiť iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Intravenózna infúzia

Na použitie vo forme intravenózne infúzie sa **musí** tento liek riediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Pri jednorazovej infúzii sa nemá podať viac ako 1 200 mg klindamycínu za hodinu. Koncentrácia klindamycínu nemá presiahnuť 18 mg/ml a rýchlosť infúzie nemá presiahnuť 30 mg/min.

<u>Dávka:</u>	<u>Roztok na riedenie:</u>	<u>Minimálny čas infúzie:</u>
300 mg	50 ml	10 minút
600 mg	50 ml	20 minút
900 mg	50 – 100 ml	30 minút
1 200 mg	100 ml	40 minút

Intramuskulárna injekcia

Na použitie pre intramuskulárnu injekciu sa má tento liek používať v neriedenej forme. Individuálne intramuskulárne dávky vyššie ako 600 mg klindamycínu sa neodporúčajú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na klindamycín, linkomycín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné kožné nežiaduce reakcie

U pacientov podstupujúcich liečbu klindamycínom boli pozorované závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN: známa tiež ako Lyellov syndróm) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

V čase predpisovania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky závažných kožných reakcií, klindamycín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta pri používaní klindamycínu vyvinula závažná reakcia ako DRESS, SJS, TEN alebo AGEP, liečba klindamycínom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať (pozri časti 4.3 a 4.8).

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov s:

- poruchou funkcie pečene a obličiek (pozri časť 4.2);
- poruchou nervovosvalového prenosu (myasthenia gravis, Parkinsonova choroba atď.), ako aj poruchami gastrointestinálneho traktu v anamnéze (napr. zápaly hrubého čreva v minulosti);

- atopickými chorobami.

Precitlivenosť

Už po prvom podaní sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie. V takom prípade sa musí liečba liekom Clindamycin hameln okamžite ukončiť a majú sa prijať štandardné pohotovostné opatrenia.

Akútne poškodenie obličiek

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Výskyt hnačky spojenej s *Clostridioides difficile* (CDAD) bol hlásený pri použití takmer všetkých antibakteriálnych látok vrátane klindamycínu. Má rozsah od miernej hnačky po fatálnu kolitídu. Liečba antibakteriálnymi látkami zmení normálnu flóru hrubého čreva a vedie k nadmernému rastu *Clostridioides difficile*. Boli hlásené prípady kolitídy počas alebo dokonca dva alebo tri týždne po podaní klindamycínu. Je pravdepodobné, že ochorenie bude mať závažnejší priebeh u starších alebo oslabených pacientov.

Clostridioides difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD a je hlavnou príčinou „kolitídy súvisiacej s antibiotikami“.

Hypervirulentné kmene *Clostridioides difficile* sú spojené so zvýšenou chorobnosťou a úmrtnosťou, pretože takéto infekcie môžu byť rezistentné voči antibiotickej liečbe a môžu vyžadovať kolektómiu. Je dôležité vziať do úvahy diagnózu CDAD u pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka po podaní antibakteriálnych látok. Tá môže prejsť do kolitídy, vrátane pseudomembranóznej kolitídy (pozri časť 4.8), ktorej závažnosť môže byť od miernej až po smrteľnú kolitídu.

V takom prípade je potrebné vykonať dôkladnú anamnézu, pretože k CDAD môže dôjsť až dva mesiace po liečbe antibiotikami.

Ak existuje podozrenie alebo sa potvrdí hnačka spojená s antibiotikami alebo kolitída súvisiaca s antibiotikami, má sa ukončiť prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami, vrátane klindamycínu, a okamžite sa majú prijať adekvátne terapeutické opatrenia. Pri predpisovaní Clindamycinu hameln osobám s anamnézou gastrointestinálnych ochorení, najmä kolitídy, je potrebná opatrnosť.

V tejto situácii sú lieky inhibujúce peristaltiku kontraindikované.

Meningitída

Clindamycin hameln nie je vhodný na liečbu meningitídy, keďže koncentrácia antibiotika dosiahnuteľná v cerebrospinálnej tekutine je príliš nízka.

Monitorovanie

U pacientov s dlhodobou terapiou (liečba viac ako 10 dní) sa má v pravidelných intervaloch monitorovať hemogram, ako aj funkcia pečene a obličiek.

Superinfekcia a nadmerný rast

Dlhodobé a opakované podávanie Clindamycinu hameln môže viesť k superinfekcii a/alebo kolonizácii kože a slizníc rezistentnými patogénmi alebo kvasinkami.

Skrížená alergia

Za určitých okolností môže byť liečba klindamycínom alternatívnou formou liečby u pacientov s alergiou na penicilín (precitlivenosť na penicilín). Neboli hlásené žiadne prípady skríženej alergie medzi klindamycínom a penicilínom a na základe štrukturálnych rozdielov medzi týmito látkami sa ani neočakáva. V individuálnych prípadoch však existujú informácie o anafylaxii (precitlivenosti) na klindamycín u osôb s už existujúcou alergiou na penicilín. Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe klindamycínom u pacientov s alergiou na penicilín.

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

Benzylalkohol

Tento liek obsahuje ako konzervačnú látku benzylalkohol 9 mg/ml. Intravenózne podanie konzervačnej látky benzylalkohol bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u pediatrických pacientov vrátane novorodencov, ktoré bolo charakterizované depresiou centrálného nervového systému, metabolickou acidózou, syndrómom respiračnej tiesne, kardiovaskulárnym zlyhávaním a hematologickými anomáliami („gasping syndrome“ - syndróm respiračnej tiesne). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe. U predčasne narodených detí a detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou môže byť vyššia pravdepodobnosť vzniku toxicity. Preto sa tento liek nemá podávať novorodencom (do 4 týždňov veku), pokiaľ to nie je považované za nevyhnutne potrebné.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza) v dôsledku kyseliny benzoovej (metabolitu benzylalkoholu) sa tento liek nemá používať dlhšie ako jeden týždeň u malých detí (mladších ako 3 roky). V tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť nežiaduce účinky (nazývané „metabolická acidóza“). Toto je potrebné vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien. Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Sodík

Tento liek obsahuje maximálne 8,6 mg sodíka v 1 ml roztoku.

2 ml: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 2 ml ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4 ml: Tento liek obsahuje až do 34,4 mg sodíka v 4 ml ampulke, čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuromuskulárne blokátory

Keďže klindamycín pôsobí ako nervovosvalový blokátor, môže zosilniť účinok svalových relaxancií. V dôsledku toho sa počas operácie môžu vyskytnúť neočakávané udalosti ohrozujúce život. U pacientov užívajúcich tieto lieky sa preto má Clindamycin hameln používať s opatrnosťou.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov, ktorí sa liečili klindamycínom v kombinácii s antagonistami vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol a fluindión), boli hlásené zvýšené hodnoty koagulačných testov (PT/INR) a/alebo krvácanie. Z tohto dôvodu sa majú u pacientov, ktorí sa liečia antagonistami vitamínu K, pravidelne kontrolovať koagulačné testy.

Antagonizmus erytromycínu

Antagonizmus medzi klindamycínom a erytromycínom bol preukázaný *in vitro*. Vzhľadom na potenciálne klinické dôsledky tohto antagonistického účinku sa treba, ak je to možné, vyhnúť súbežnému použitiu oboch antibiotík.

Skrížená rezistencia (pozri časť 5.1)

Medzi klindamycínom a erytromycínom existuje skrížená rezistencia.

Existuje skrížená rezistencia patogénov na klindamycín a linkomycín.

Induktory a inhibítory CYP3A4 a CYP3A5

Klindamycín je primárne metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu CYP3A4 a v menšej miere prostredníctvom cytochrómu CYP3A5 na hlavný metabolit klindamycínium-sulfoxid a minoritný metabolit N-desmetylklindamycín. Preto môžu inhibítory CYP3A4 a CYP3A5 zvyšovať plazmatické koncentrácie klindamycínu. Niektoré príklady silných inhibítorov CYP3A4 sú itraconazol, vorikonazol, klaritromycín, ritonavir a kobicistat. Ak sa klindamycín používa spolu so silnými inhibítormi CYP3A4, odporúča sa opatrnosť. Induktory týchto enzýmov môžu zvyšovať klírens klindamycínu, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií. V prospektívnej štúdii s perorálne užívaným klindamycínom boli minimálne koncentrácie klindamycínu znížené o 80 %, ak sa podával

súbežne s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4. Pacienti majú byť sledovaní kvôli zníženej účinnosti liečby, ak sa klindamycín používa spolu so silnými induktormi CYP3A4, ako sú rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že klindamycín neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 alebo CYP2D6. Preto sú klinicky významné interakcie medzi klindamycínom a súbežne podávanými liekmi metabolizovanými týmito CYP enzýmami 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

Štúdie perorálnej a subkutánnej reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne dôkazy o poruche plodnosti alebo poškodení plodu v dôsledku klindamycínu, s výnimkou dávok, ktoré spôsobovali toxicitu u matky (pozri časť 5.3). Reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy predpokladajú odpoveď u ľudí.

Klindamycín prestupuje u ľudí cez placentu. Po opakovaných dávkach je koncentrácia v plodovej vode približne 30 % z koncentrácie klindamycínu v matkinej krvi.

V klinických štúdiách nebolo systémové podanie klindamycínu tehotným ženám v druhom a treťom trimestri spojené so zvýšeným výskytom vrodených abnormalít. Nie sú k dispozícii adekvátne a dobre kontrolované štúdie u tehotných žien v prvom trimestri.

Klindamycín sa má v tehotenstve používať, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol ako konzervačnú látku. Benzylalkohol môže prestupovať placentou (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Klindamycín prechádza do ľudského materského mlieka. Z dôvodu možného rizika závažných nežiaducich udalostí u dojčených detí v dôsledku vystavenia účinkom klindamycínu v materskom mlieku a ďalšieho rizika akumulácie benzylalkoholu a jeho toxicity (metabolická acidóza) sa Clindamycin hameln nemá podávať dojčiacim ženám, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Klindamycín môže ovplyvňovať flóru gastrointestinálneho traktu dojčat'a a spôsobiť hnačku, kolonizáciu slizníc kvasinkami (kandidóza) alebo zriedkavo sa objaví prítomnosť krvi v stolici, čo naznačuje možnú kolitídu súvisiacu s antibiotikami, alebo možnú senzibilizáciu. Ak je potrebné intravenózne podanie klindamycínu dojčiackej matke, je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu v súlade s národnou antimikrobiálnou politikou. Ak je liečba klindamycínom nevyhnutná, dieťa musí byť starostlivo sledované s ohľadom na možný vývoj hnačky.

Clindamycin hameln obsahuje benzylalkohol ako konzervačnú látku (pozri časť 4.4).

Fertilita

Testy plodnosti na potkanoch, ktorým sa podával perorálny klindamycín, nepreukázali žiadne poruchy plodnosti alebo účinky na schopnosť párenia. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve klindamycínu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klindamycín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Boli však hlásené nežiaduce účinky ako závraty, ospalosť a bolesti hlavy, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie na základe skúseností z klinických štúdií a sledovania po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Pseudomembranózna kolitída súvisiaca s antibiotikami*#				<i>Clostridioides difficile</i> kolitída*, vaginálne infekcie*
Poruchy krvi a lymfatického systému			Granulocytopenia			Agranulocytóza*, neutropénia*, trombocytopenia*, leukopénia*, eozinofília
Poruchy imunitného systému				Lieková horúčka, reakcia z precitlivenosti na benzylalkohol (syndróm respiračnej tiesne)	Anafylaktická reakcia*#	Anafylaktický šok*, anafylaktoidné reakcie, precitlivenosť*
Poruchy nervového systému			Dysgeúzia, neuromuskulárna blokáda			Ospanlivosť, závrat, bolesť hlavy, parosmia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kardiorespiračná zastavenie §			
Poruchy ciev		Tromboflebitída	Hypotenzia §			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, bolesť brucha, vracanie, nauzea	Stomatitída				
Poruchy pečene a žlčových ciest					Prechodná hepatitída s cholestatickou žltáčkou	Žltáčka*

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Makulopapulárna vyrážka, morbiliformná vyrážka*, žihľavka		Toxická epidermálna nekrolýza (TEN*: známa tiež ako Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS*), angioedém, exfoliatívna dermatitída*, bulózna dermatitída*, multiformný erytém, pruritus, vaginitída	Vyrážka a tvorba pľuzgierov (reakcie z precitlivlosti)	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS*), akútna generalizovaná exantémová 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 vpichu			Podráždenie v mieste vpichu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Abnormálne výsledky pečeňových testov				

* Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh

pozri časť 4.4

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

Nežiaduce reakcie spojené s benzylalkoholom

S intravenóznym podaním benzylalkoholu boli spojené rôzne závažné nežiaduce reakcie, ako sú problémy s dýchaním (napr. „syndróm respiračnej tiesne“) so smrteľnými následkami u novorodencov, riziko akumulácie a toxicita pri metabolickej acidóze u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek a u tehotných a dojčiacich žien (pozri časť 4.4).

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

Doteraz sa nepozorovali žiadne príznaky predávkovania. Hemodialýza a peritoneálna dialýza sú neúčinné pri odstraňovaní klindamycínu zo séra. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Klindamycín sa podáva i.v. spôsobom, preto je gastrická laváž bezpredmetná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Aj keď je klindamycínium-fosfát neaktívny *in vitro*, látka sa prevádza rýchlou *in vivo* hydrolýzou tejto látky na antibakteriálne aktívny klindamycín.

Klindamycín sa viaže na podjednotku 50S bakteriálneho ribozómu podobne ako makrolidy, ako je erytromycín, a inhibuje syntézu proteínov. Klindamycín účinkuje predovšetkým bakteriostaticky, aj keď vysoké koncentrácie môžu byť voči citlivým kmeňom pomaly baktericídne.

Farmakodynamické účinky

Účinnosť súvisí s pomerom plochy krivky závislosti koncentrácie od času neviazaného antibiotika k MIC patogénu (fAUC/MIC).

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Rezistencia na klindamycín môže byť spôsobená nasledovnými mechanizmami:

Rezistencia na stafylokoky a streptokoky sa zvyčajne zakladá na zvýšenej väzbe metylových skupín na 23S rRNA (tzv. konštitutívna MLSB rezistencia), kedy je väzbová afinita klindamycínu k ribozómu veľmi znížená.

Väčšina meticilín-rezistentných *S. aureus* (MRSA) vykazuje konštitutívny typ MLSB rezistencie, a preto je rezistentná na klindamycín. Infekcie spôsobené stafylokokmi rezistentnými na makrolidy sa nemajú liečiť klindamycínom, ani keď bola *in vitro* dokázaná citlivosť, pretože liečba môže viesť k selekcii mutantov s konštitutívnou MLSB rezistenciou.

Kmene s konštitutívnou MLSB rezistenciou vykazujú úplnú skríženú rezistenciu na klindamycín s linkomycínom, makrolidmi (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín, roxitromycín, spiramycín) ako aj streptogramín B.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre klindamycín a sú uvedené tu:

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

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase, preto je najmä pri liečbe závažných infekcií dôležitá lokálna informácia o rezistencii. Je dôležitý názor odborníkov, keď miestna prevalencia rezistencie je taká, že použitie liečiva je otáznе pri najmenej niekoľkých typoch infekcií. Najmä pri závažných infekciách alebo pri zlyhaní liečby sa odporúča mikrobiologická diagnostika s dôkazom patogénu a jeho citlivosti na klindamycín.

Prevalencia získanej rezistencie v Európe na základe údajov z posledných 5 rokov z Národných nemeckých projektov a štúdií dohľadu nad rezistenciou (Z.A.R.S. apríl 2023).

Všeobecne citlivé druhy

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Actinomyces israelii^o

Gardnerella vaginalis^o

Staphylococcus aureus (metilicín-senzitívny)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes[~]

Streptococci skupiny viridans^{^ o}

Anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides spp. (okrem *B. fragilis*)

Clostridium perfringens°
Fusobacterium necrophorum°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Cutibacterium acnes °
Veillonella spp.°
Iné mikroorganizmy
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Mycoplasma hominis°

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (metecilín-rezistentný)
Staphylococcus epidermidis #
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides fragilis

Inherentne rezistentné druhy

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaeróbne mikroorganizmy

Clostridioides difficile

Ostatné mikroorganizmy

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Pri tvorbe tabuliek neboli k dispozícii žiadne aktualizované údaje. Základná literatúra, štandardná vedecká literatúra a odporúčania pre liečbu predpokladajú citlivosť.

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

Na jednotkách intenzívnej starostlivosti je miera rezistencie $\geq 50\%$.

≈ Aspoň jedna oblasť vykazuje mieru rezistencie vyššiu ako 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klindamycínium-fosfát je vo vode rozpustný ester na parenterálne použitie. Ak sa podáva parenterálne, biologicky neaktívny ester klindamycínium-fosfátu sa hydrolyzuje na klindamycín. Potom sa klindamycín v organizme nachádza ako voľná báza (účinná forma). Estery treba považovať za prodrug (prekursor). Po intravenóznom podaní 300 mg je stredná koncentrácia v sére po jednej hodine približne 4 až 6 µg/ml. Po intramuskulárnej injekcii 300 mg sú najvyššie hladiny v sére po 3 hodinách približne 6 µg/ml.

Distribúcia

Stupeň väzby klindamycínu na plazmatické bielkoviny je závislý od koncentrácie a nachádza sa v terapeutickom rozsahu od 40 do 94 %.

Klindamycín ľahko preniká do tkanív, prechádza cez placentárnu bariéru a preniká do materského mlieka. Aj pri zapálených mozgových blanách je prienik do subarachnoidálneho priestoru nedostatočný.

Vysoké koncentrácie sa dosahujú v kostnom tkanive, synoviálnej tekutine, pleurálnej tekutine, vykašľanom hliene a hnise. Boli hlásené nasledovné súčasné sérové koncentrácie účinnej látky: v kostnom tkanive 40 % (20 – 75 %), v synoviálnej tekutine 50 %, v peritoneálnej tekutine 50 %, v pleurálnej tekutine 50 – 90 %, vo vykašľanom hliene 30 – 75 % a v hnise 30 %.

Biotransformácia

Klindamycín sa metabolizuje primárne v pečeni.

Štúdie *in vitro* na ľudských pečenevých a črevných mikrozómoch naznačili, že klindamycín je prevažne oxidovaný prostredníctvom CYP3A4, s malým podielom CYP3A5, za vzniku klindamycínium-sulfoxidu a minoritného metabolitu, N-desmetylklindamycínu.

Sérový polčas klindamycínu je približne 3 hodiny u dospelých a približne 2 hodiny u detí. Pri renálnej insuficiencii a stredne ťažkej až ťažkej hepatálnej insuficiencii je polčas predĺžený. Niektoré metabolity sú mikrobiologicky účinné (N-demetyl a sulfoxid). Lieky pôsobiace v pečeni ako induktory enzýmov skracujú priemerný retenčný čas klindamycínu v tele.

Eliminácia

Klindamycín sa vylučuje z 2/3 stolicou a z 1/3 dávky močom. Menej ako 10 % dávky sa vylučuje močom v nezmenenej forme.

Klindamycín sa nedá odstrániť dialýzou.

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

Analýza farmakokinetických údajov u pediatrických pacientov (2 až 18 rokov) a mladých dospelých (18 až 20 rokov) preukázala, že klírens a distribučný objem klindamycínu, keď sú normalizované na celkovú telesnú hmotnosť, sú porovnateľné medzi obéznymi a neobéznymi pacientmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne špecifické riziko pre ľudí. Tieto údaje pochádzajú z konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej a vývojovej toxicity. Dlhodobé štúdie karcinogenity na zvieratách sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzylalkohol (E 1519)
Edetan disodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Klindamycín sa nesmie podávať spolu s ampicilínom, sodnou soľou fenytoínu, barbiturátmi, aminofylínom, glukonátom vápenatým, sodnou soľou ceftriaxónu, ciprofloxacínom, difenylhydantoínom, idarubicínum-chloridom, síranom horečnatým a ranitidínium-chloridom v zmiešanej injekcii. Podanie tohto lieku sa musí uskutočňovať oddelene.

Roztoky solí klindamycínu majú nízke pH, a preto možno 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

Neotvorené ampulky: 2 roky

Otvorené ampulky: Liek sa má použiť okamžite po otvorení obalu.

Riedený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita po riedení s 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) roztokom glukózy alebo Ringerovým roztokom s mliečnanom bola preukázaná počas 48 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po riedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml alebo 5 ml ampulky z bezfarebného neutrálneho skla typu I obsahujúce 2 ml alebo 4 ml roztoku.

Veľkosti balenia:

2 ml: 5, 10 alebo 100 ampuliek

4 ml: 5, 10 alebo 100 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na použitie vo forme intravenózneho infúzie sa tento liek **musí** riediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) roztokom glukózy alebo Ringerovým roztokom s mliečnanom. Koncentrácia klindamycínu nemá presiahnuť 18 mg/ml.

Roztok sa má vizuálne skontrolovať pred použitím a tiež po riedení. Majú sa používať iba číre roztoky bez častíc.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0156/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025