

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clindamycin Noridem 150 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 150 mg klindamycinu (jako klindamycin-fosfát).

Jedna 2ml ampulka obsahuje 300 mg klindamycinu (jako klindamycin-fosfát).

Jedna 4ml ampulka obsahuje 600 mg klindamycinu (jako klindamycin-fosfát).

Jedna 6ml ampulka obsahuje 900 mg klindamycinu (jako klindamycin-fosfát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 7,72 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok [injekce/infuze]

Čirý a bezbarvý až téměř bezbarvý roztok.

pH: 5,50 – 7,00

Osmolalita: 760 – 900 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Clindamycin Noridem je indikován k léčbě následujících závažných infekcí, způsobených mikroorganismy citlivými na klindamycin, u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 měsíce (viz body 4.2 a 5.1):

- Infekce kostí a kloubů
- Chronická sinusitida
- Infekce dolních cest dýchacích
- Intraabdominální infekce
- Infekce pánve a ženských pohlavních orgánů
- Infekce kůže a měkkých tkání
- Zubní infekce
- Léčba bakteriémie, která se vyskytne v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že s ní souvisí
- a
- Léčba oportunních infekcí způsobených *Toxoplasma gondii* a *Pneumocystis jirovecii* u dospělých pacientů s oslabenou imunitou.

V případě aerobních infekcí představuje klindamycin alternativní léčbu v případě, že jiné antibakteriální látky jsou neúčinné nebo kontraindikované (např. v případě alergie na peniciliny). V případě anaerobních infekcí lze uvažovat o léčbě klindamycinem jako přípravkem první volby. V případě polymikrobiální infekce je třeba zvážit použití v kombinaci s přípravkem s odpovídající aktivitou proti gramnegativním bakteriím.

Je třeba brát v úvahu oficiální doporučení pro vhodné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší 12 let

- K léčbě závažných infekcí: 1 800 až 2 700 mg klindamycinu denně ve dvou až čtyřech stejných dávkách, obvykle v kombinaci s antibiotikem s dobrou účinností proti aerobním gramnegativním bakteriím.
- K léčbě méně komplikovaných infekcí: 1 200 až 1 800 mg klindamycinu denně ve třech nebo čtyřech stejných dávkách.

Obvykle je maximální denní dávka pro dospělé a dospívající starší 12 let 2 700 mg klindamycinu ve dvou až čtyřech stejných dávkách. U život ohrožujících infekcí byly podávány dávky až 4 800 mg/den.

Pediatrická populace

Děti (ve věku od 1 měsíce do 12 let):

Závažné infekce: 15-25 mg/kg/den ve třech nebo čtyřech stejných dávkách.

Závažnější infekce: 25-40 mg/kg/den ve třech nebo čtyřech stejných dávkách. Při závažných infekcích se doporučuje podávat dětem nejméně 300 mg/den bez ohledu na tělesnou hmotnost.

Klindamycin má být dávkován na základě celkové tělesné hmotnosti bez ohledu na obezitu.

Maximální denní dávka nemá překročit dávku pro dospělé.

Starší pacienti

Biologický poločas, distribuční objem, clearance a rozsah absorpce po podání klindamycin-fosfátu se s vyšším věkem nemění. Analýza údajů z klinických studií neodhalila žádné zvýšení toxicity související s věkem. U starších pacientů s normální funkcí jater a normální (v závislosti na věku) funkcí ledvin proto není nutná úprava dávky. Viz bod 4.4 pro další skutečnosti, které je nutno vzít v úvahu.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je eliminační poločas klindamycinu prodloužen. Snížení dávky není obvykle nutné, pokud se klindamycin podává každých 8 hodin. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutné monitorování plazmatické koncentrace klindamycinu. V závislosti na výsledcích může být nutné snížení dávky nebo prodloužení dávkovacího intervalu.

Porucha funkce ledvin

V případě onemocnění ledvin je eliminační poločas klindamycinu prodloužen, avšak v případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin není nutné snižovat dávkování. Nicméně u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo anurií je třeba sledovat plazmatickou koncentraci klindamycinu. V závislosti

na výsledcích může být nutné snížení dávky nebo prodloužení dávkovacího intervalu o 8 nebo dokonce 12 hodin.

Dávkování při hemodialýze

Klindamycin nelze odstranit hemodialýzou. Proto není třeba podávat žádnou další dávku před hemodialýzou ani po ní.

Délka trvání léčby

V případě prokázané nebo i suspektní infekce beta-hemolytickými streptokoky má léčba klindamycinem pokračovat po dobu nejméně 10 dnů, aby se předešlo vzniku revmatické horečky nebo glomerulonefritidy.

Způsob podání

Přípravek Clindamycin Noridem se podává intramuskulární injekcí nebo intravenózní infuzí. Přípravek Clindamycin Noridem musí být před intravenózním podáním naředěn a má být podáván infuzí po dobu nejméně 10-60 minut. Koncentrace klindamycinu nemá překročit 18 mg/ml. V případě intramuskulárního podání se Clindamycin Noridem používá neředěný.

Jednotlivé intramuskulární (i.m.) injekce v dávce vyšší než 600 mg se nedoporučují, stejně jako podání více než 1,2 g v jednotlivé hodinové infuzi.

Alternativně lze léčivý přípravek podávat formou jednorázové rychlé infuze první dávky, následované kontinuální intravenózní (i.v.) infuzí.

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U pacientů léčených klindamycinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně závažných kožních reakcí, jako je léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví hypersenzitivita nebo závažná kožní reakce, je třeba klindamycin okamžitě vysadit a zahájit alternativní léčbu (viz body 4.3 a 4.8).

Alergie

Závažné alergické reakce se mohou objevit již po první aplikaci. V takovém případě musí být léčba klindamycinem okamžitě přerušena a musí být zahájena standardní urgentní léčba.

Za určitých okolností může být léčba klindamycinem alternativní formou léčby u pacientů s alergií na penicilin (hypersenzitivita na penicilin). Nebyly hlášeny žádné případy zkřížené alergie mezi klindamycinem a penicilinem a na základě strukturálních rozdílů mezi těmito látkami se to ani neočekává. V jednotlivých případech však existují informace o anafylaxi (hypersenzitivitě) na klindamycin u osob s již existující alergií na penicilin. To je třeba vzít v úvahu při léčbě klindamycinem u pacientů s alergií na penicilin.

Kolitida

Klindamycin se má používat pouze k léčbě závažných infekcí. Při zvažování použití klindamycinu má mít lékař na paměti typ infekce a potenciální nebezpečí průjmu, který se může rozvinout, protože byly hlášeny případy kolitidy během podávání klindamycinu nebo dokonce dva či tři týdny po něm. Onemocnění bude mít pravděpodobně závažnější průběh u starších pacientů nebo u pacientů, kteří jsou oslabení.

Při používání téměř všech antibakteriálních látek, včetně klindamycinu, byl hlášen vznik průjmu spojeného s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD). Rozsah onemocnění sahá od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antimikrobiálními látkami mění normální mikrobiální flóru tlustého střeva, což vede k přemnožení bakterií *C. difficile*. *C. difficile* produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji průjmu (CDAD) a jsou hlavní příčinou „postantibiotické kolitidy“.

Hypervirulentní kmeny *C. difficile* jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou, protože tyto infekce mohou být rezistentní vůči antibiotické léčbě a mohou vyžadovat kolektomii.

Je důležité zvážit diagnózu CDAD u pacientů s průjmem po podání antibakteriálních přípravků. V tomto případě je třeba provést pečlivou anamnézu, protože CDAD může nastat až 2 měsíce po antibiotické terapii.

Při podezření nebo potvrzení průjmu či kolitidy vyvolaných antibiotiky má být probíhající léčba antibiotiky, včetně klindamycinu, přerušena a okamžitě mají být zahájena příslušná léčebná opatření. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku jsou v této situaci kontraindikovány.

Bezpečnostní opatření

Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s

- poruchou funkce jater a/nebo ledvin (viz bod 4.2),
- poruchou neuromuskulárního přenosu (myasthenií gravis, Parkinsonovou chorobou atd.), stejně jako
- gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (např. dřívější záněty tlustého střeva),
- atopickým onemocněním.

Bolusová injekce

Rychle podaná intravenózní injekce může mít závažný nežádoucí účinek na srdce (viz bod 4.8) a nesmí být podána.

Laboratorní vyšetření během léčby

U dětí mladších jednoho roku a při dlouhodobé léčbě (léčba trvající déle než 10 dní) mají být v pravidelných intervalech monitorovány jak krevní obraz, tak jaterní a renální funkce.

Akutní poškození ledvin

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

Necitlivé infekce

Dlouhodobá a opakovaná aplikace klindamycinu může vést k rozvoji superinfekce a/nebo kolonizaci kůže a sliznic rezistentními patogeny nebo kvasinkami.

Klindamycin se nemá používat v případě akutních infekcí dýchacích cest, pokud jsou způsobeny viry. Klindamycin není vhodný k léčbě meningitidy, protože koncentrace antibiotika v cerebrospinální tekutině je příliš nízká.

Pediatrická populace

Bezpečnost a vhodné dávkování u kojenců mladších než 1 měsíc nebyly stanoveny.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,72 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,39 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého, který činí 2 g.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených klindamycinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarinem, acenokumarolem a fluindionem) byly hlášeny zvýšené hodnoty koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení. U pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K mají být proto často prováděny koagulační testy.

Erythromycin

Pokud je to možné, nemá se klindamycin kombinovat s erythromycinem, protože *in vitro* byl pozorován antagonistický účinek antibakteriálního působení.

Linkomycin

Existuje zkřížená rezistence patogenů vůči klindamycinu a linkomycinu.

Neuromuskulární blokátory

Vzhledem k tomu, že má klindamycin schopnost vyvolat blokádu neuromuskulárního přenosu, může potencovat účinek myorelaxancií. V důsledku toho může dojít během chirurgického výkonu neočekávaně k život ohrožujícím příhodám.

Klindamycin je metabolizován převážně CYP3A4 a v menší míře CYP3A5 na hlavní metabolit klindamycin-sulfoxid a vedlejší metabolit N-desmethylklindamycin. Proto mohou inhibitory CYP3A4 a CYP3A5 zvyšovat plazmatické koncentrace klindamycinu. Příklady silných inhibitorů CYP3A4 jsou itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, ritonavir a kobicistat. Doporučuje se opatrnost při současném podávání klindamycinu se silnými inhibitory CYP3A4. Induktory těchto enzymů mohou zvyšovat clearance klindamycinu, což vede ke snížení plazmatických koncentrací.

V prospektivní studii s perorálně podávaným klindamycinem byly celkové koncentrace klindamycinu sníženy o 80 %, pokud se podával současně s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4. Pacienti mají být sledováni kvůli snížené účinnosti léčby, pokud je klindamycin podáván společně se silnými induktory CYP3A4, jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital.

Studie *in vitro* ukazují, že klindamycin neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP2D6. Klinicky významné interakce mezi klindamycinem a současně podávanými léčivými přípravky metabolizovanými těmito enzymy jsou proto nepravděpodobné. Na základě údajů *in vitro* může perorálně podávaný klindamycin inhibovat intestinální CYP3A4, ale klinicky významné interakce mezi parenterálně podávaným klindamycinem a současně podávanými léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A4 jsou nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rozsáhlá studie u těhotných žen, ve které bylo vyšetřeno přibližně 650 novorozenců exponovaných v prvním trimestru těhotenství, neprokázala žádné zvýšení výskytu malformací. Údaje o bezpečnosti klindamycinu v těhotenství však nejsou dostatečné.

V klinických studiích u těhotných žen nebylo systémové podávání klindamycinu během druhého a třetího trimestru spojeno se zvýšenou frekvencí vrozených abnormalit. Neexistují žádné adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen během prvního trimestru těhotenství.

Klindamycin prochází placentou. Předpokládá se, že u plodu může být dosaženo koncentrace s terapeutickým účinkem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Clindamycin Noridem má být podáván pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné možnosti léčby.

Kojení

Klindamycin se vylučuje do mateřského mléka a existuje riziko účinků na kojené novorozence/děti léčených žen. Tyto účinky jsou rizika senzibilizace, kožní vyrážky, průjmu, krve ve stolici a kolonizace kvasinkami. Přípravek Clindamycin Noridem nemá být podáván v období kojení.

Fertilita

Studie na zvířatech neodhalily žádné účinky na fertilitu. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu klindamycinu na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Clindamycin Noridem má mírný až středně silný vliv schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky jako závratě, ospalost a bolesti hlavy mohou omezovat schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V ojedinělých případech byly pozorovány nežádoucí účinky (např. anafylaktický šok) (viz bod 4.8), které znemožňují pacientům aktivní účast v silničním provozu nebo obsluhu strojů a práci bez vhodných bezpečnostních opatření z důvodu nestability.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné na základě zkušeností z klinických studií a postmarketingového sledování podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Rozdělení do skupin podle frekvencí je definováno podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Pseudo-membranózní kolitida* [#]				kolitida vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> * vaginální infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytóza* neutropenie* trombocytopenie* leukopenie* eosinofilie				
Poruchy imunitního systému				léková horečka	anafylaktická reakce* [#]	anafylaktický šok* anafylaktoidní reakce* hypersensitivita*
Poruchy nervového systému			dysgeuzie neuro-			bolest hlavy ospalost závrat'

			muskulární blokáda			
Srdeční poruchy			kardio-respirační zástava [§]			
Cévní poruchy		tromboflebitida	hypotenze [§]			
Gastrointestinální poruchy	průjem bolest břicha zvracení nauzea					
Poruchy jater a žlučových cest					přechodná hepatitida s cholestatickou žloutenkou	žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		makulopapulózní exantém morbiliformní exantém* kopřivka		toxická epidermální nekrolýza (TEN)* Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)* Lyellův syndrom angioedém* exfoliativní dermatitida* bulózní dermatitida* erythema multiforme* pruritus vaginítida	vyrážka a tvorba puchýřů (hypersenzitivní reakce)	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)* akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň					polyartritida	
Poruchy ledvin a močových cest						akutní poškození ledvin [#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			bolest, absces v místě vpichu			podráždění v místě vpichu*
Vyšetření		abnormální výsledky testu jaterních funkcí				

* nežádoucí účinky zjištěné na základě postmarketingového sledování

viz bod 4.4

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Dosud nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování. Hemodialýza a peritoneální dialýza nejsou účinné. Není známo žádné specifické antidotum. Přípravek Clindamycin Noridem se podává intramuskulárně nebo intravenózně, a proto je výplach žaludku neúčinný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; linkosamidy,
ATC kód: J01FF01

Mechanismus účinku

Klindamycin se váže na podjednotku 50S bakteriálního ribozomu a inhibuje syntézu bakteriálních proteinů. Klindamycin působí převážně bakteriostaticky.

Farmakodynamické účinky

Účinnost závisí na časovém období, po které je hladina léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu.

Mechanismus rezistence

Rezistence klindamycinu může být způsobena následujícími mechanismy:

Rezistence stafylokoků a streptokoků je často založena na zvýšené vazbě methylových skupin na 23S rRNA (tzv. konstituční MLSB-rezistence), čímž se vysoce snižuje afinita vazby klindamycinu na ribozom.

Většina meticilin-rezistentních *S. aureus* (MRSA) vykazuje konstituční MLSB typ rezistence a je proto rezistentní ke klindamycinu. Infekce způsobené stafylokoky rezistentními na makrolidy nemají být léčeny klindamycinem, a to ani v případě, že byla prokázána citlivost *in vitro*, protože léčba může vést k selekci mutantů s konstituční MLSB rezistencí. Kmeny s konstituční MLSB rezistencí vykazují kompletní zkříženou rezistenci klindamycinu s linkomycinem, makrolidy (např. azithromycinem, klarithromycinem, erythromycinem, roxithromycinem, spiramycinem), stejně jako se streptograminem B.

Antimikrobiální citlivost

Pro testování klindamycinu se používají běžné řady ředění. Pro citlivé a rezistentní bakterie byly definovány následující minimální inhibiční koncentrace:

EUCAST (verze 13.0, platná od 1.1.2023)

Hraniční hodnoty

Patogen	Citlivý	Rezistentní
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (skupiny 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
Skupina viridujících streptokoků 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 Indukovatelná rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Pokud není detekována, vykazuje se jako citlivý. Pokud je zjištěna, označí se 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 konstituční rezistence v průběhu takové terapie je nepravděpodobný.”

² Klinický význam indukovatelné rezistence klindamycinu v kombinované léčbě těžkých infekcí bakterií *S. pyogenes* není znám.

³ Indukovatelná rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Pokud není detekována, vykazuje se jako citlivý. Pokud je zjištěna, označí se jako ke klindamycinu rezistentní.

⁴ Indukovatelná rezistence ke klindamycinu může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Pokud není detekována, vykazuje se jako testované podle klinických hraničních hodnot. Pokud je zjištěna, označí se jako ke klindamycinu rezistentní.

⁵ U korynebakterií se může objevit indukovatelná rezistence klindamycinu, která může být detekována antagonismem aktivity klindamycinu makrolidovým antibiotikem. Klinický význam není znám. V současné době neexistuje žádné doporučení pro testování.

Prevalence získané rezistence

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 infekce sporný. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby se doporučuje mikrobiologická diagnostika s ověřením patogenu a jeho citlivosti ke klindamycinu.

Běžně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina viridujících streptokoků ^{o^}
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Bacteroides spp.</i> ^o (s výjimkou <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i> ^o
<i>Veillonella spp.</i> ^o
<i>Ostatní mikroorganismy</i>
<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>

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides fragilis</i>

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

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

\$ Přirozená citlivost většiny izolátů vykazuje střední rezistenci.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Je rozdíl mezi deriváty klindamycinu používanými do doby absorpce a štěpenými estery. Poté klindamycin existuje v těle jako volná báze (aktivní forma). Estery jsou považovány za proléčiva. Klindamycin-fosfát je ve vodě rozpustný ester pro parenterální podání. Po intramuskulární injekci 300 mg jsou maximální sérové koncentrace po 3 hodinách přibližně 6 mikrogramů/ml, po intravenózní aplikaci 300 mg jsou průměrné sérové koncentrace po jedné hodině přibližně 4 až 6 mikrogramů/ml.

Distribuce

Stupeň vazby klindamycinu na plazmatické bílkoviny je závislý na koncentraci a pohybuje se v terapeutickém rozmezí 40 až 94 %.

Klindamycin se okamžitě distribuuje do tkání, prostupuje placentární bariérou a distribuuje se do mateřského mléka. I když jsou meningy zanícené, difuze do subarachnoidálního prostoru je nedostatečná. Vysoké koncentrace jsou dosaženy v kostech, synoviální tekutině, peritoneální tekutině, pleurální tekutině, ve sputu a v hnisu. Uvádějí se následující současné sérové koncentrace léčivé látky: v kostní tkáni 40 % (20 – 75 %), v synoviální tekutině 50 %, v peritoneální tekutině 50 %, v pleurální tekutině 50 – 90 %, ve sputu 30 – 75 % a v hnisu 30 %.

Biotransformace

Klindamycin se metabolizuje primárně v játrech.

In vitro studie na lidských jaterních a střevních mikrozomech ukazují, že klindamycin je oxidován především enzymem CYP3A4 s malým příspěvkem CYP3A5 za vzniku klindamycin-sulfoxidu a vedlejšího metabolitu N-desmethylklindamycinu.

Sérový biologický poločas klindamycinu je přibližně 3 hodiny u dospělých a 2 hodiny u dětí. Při renální insuficienci a středně těžké až těžké poruše funkce jater se biologický poločas prodlužuje. Některé metabolity jsou mikrobiologicky aktivní (N-demethyl a sulfoxid). Léčivé přípravky, které indukují jaterní enzymy, zkracují v organismu průměrný retenční čas klindamycinu.

Eliminace

Klindamycin se ze 2/3 vylučuje stolicí a z 1/3 močí. Méně než 10 % dávky se vylučuje močí v nezměněné formě.

Klindamycin nemůže být dialyzován.

Obězní pediatřiční pacienti ve věku od 2 do méně než 18 let a obězní dospělí ve věku od 18 do 20 let:

Analýza farmakokinetických údajů u obězních pediatrických pacientů ve věku od 2 do méně než 18 let a obězních dospělých ve věku od 18 do 20 let ukázala, že clearance klindamycinu a distribuční objem normalizovaný na celkovou tělesnou hmotnost jsou srovnatelné s osobami s normální tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Symptomy intoxikace jsou snížená aktivita zvířat a záchvaty křečí.

Po podání opakovaných dávek (i.m.) klindamycinu psům bylo zaznamenáno zvýšení SGOT a SGPT a také mírné zvýšení hmotnosti jater bez morfologických změn. Dlouhodobé podávání klindamycinu psům vyvolalo poškození žaludeční sliznice a žlučníku.

Po intramuskulární a subkutánní aplikaci byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu (záněty, krvácení a poškození tkáně), avšak koncentrace aplikovaného roztoku značně převyšovala maximální terapeutickou koncentraci.

Karcinogenita

Dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál klindamycinu, nebyly provedeny.

Mutagenita

Byly provedeny testy na genotoxicitu zahrnující mikronukleový test u potkanů a Amesův Salmonella reverzní test. Výsledky obou testů byly negativní.

Reprodukční toxicita

V embryofetálních vývojových studiích na potkanech po perorálním podání a v embryofetálních vývojových studiích na potkanech a králících po subkutánním podání byla vývojová toxicita pozorována pouze při dávkách toxických pro matku.

Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících, kterým byl klindamycin podáván perorálně (pouze u potkanů) a subkutánně, neprokázaly žádný vliv na fertilitu nebo poškození plodu, s výjimkou dávek toxických pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát

Hydroxid sodný 5N (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková 5N (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Následující léčivé látky jsou fyzikálně inkompatibilní s klindamycinem: ampicilin, aminofylin, barbituráty, monohydrát kalcium-glukonátu, sodná sůl ceftriaxonu, ciprofloxacín, difenylhydantoin, idarubicin-hydrochlorid, síran hořečnatý, sodná sůl fenytoinu a ranitidin-hydrochlorid.

Roztoky solí klindamycinu mají nízké pH a lze důvodně očekávat inkompatibilitu s alkalickými přípravky nebo s léčivými přípravky nestabilními při nízkém pH.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C a 2 °C – 8 °C po naředění roztoky chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a glukózy 50 mg/ml (5%) při koncentraci klindamycinu 6 a 18 mg/ml v polypropylenových infuzních vracích.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky skladování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>

Ampulky z bezbarvého skla třídy I obsahující 2 ml, 4 ml nebo 6 ml roztoku, baleny v krabičce po 1, 5, 10 nebo 25 ampulkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Přípravek Clindamycin Noridem musí být před intravenózním podáním naředěn (maximální koncentrace klindamycinu 18 mg/ml) a má být podáván po dobu nejméně 10-60 minut (nejvýše 30 mg/min). Nikdy nesmí být podán jako intravenózní bolusová injekce.

Dávka klindamycinu	Množství rozpouštědla	Minimální doba infuze
300 mg	50 ml	10 minut
600 mg	50 ml	20 minut
900 mg	50 -100 ml	30 minut
1200 mg	100 ml	60 minut

Přípravek Clindamycin Noridem může být naředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Intramuskulární podání je indikováno, pokud není z jakýchkoli důvodů možná intravenózní infuze.

Pouze k jednorázovému použití.

Léčivý přípravek má být před použitím a také po naředění vizuálně zkontrolován.
Mají se používat pouze číré roztoky bez viditelných částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/493/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.5.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.04.2024