

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DALACIN C 150 mg tvrdé tobolky
DALACIN C 300 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg nebo 300 mg klindamycinu (ve formě klindamycin-hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem

Dalacin 150 mg: 1 tvrdá tobolka obsahuje 199 mg laktosy.

Dalacin 300 mg: 1 tvrdá tobolka obsahuje 241,2 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku

Dalacin 150 mg – bílé tvrdé želatinové tobolky označené „Clin 150“ a „Pfizer“, obsahující bílý jemný prášek

Dalacin 300 mg – bílé tvrdé želatinové tobolky označené „Clin 300“ a „Pfizer“, obsahující bílý jemný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dalacin 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 (panaricium) 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, 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).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající

Tobolky klindamycin-hydrochloridu se užívají celé s potravou nebo zapíjejí plnou sklenicí vody (250 ml) a ne méně než 30 minut před ulehnutím, aby se zabránilo podráždění jícnu.

Obvyklá dávka je 600 až 1800 mg/den rozdělená do 2, 3 nebo 4 stejných dávek.

Děti

Klindamycin-hydrochlorid ve formě tobolek lze použít pouze u dětí, které jsou schopné tobolky spolknout.

Tobolky se užívají celé s potravou nebo zapíjejí plnou sklenicí vody (250 ml) a ne méně než 30 minut před ulehnutím, aby se zabránilo podráždění jícnu.

Obvyklá dávka je 8-25 mg/kg/den ve 3 nebo 4 stejných dávkách.

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 renální nedostatečností není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní nedostatečností není nutná úprava dávkování.

Dávkování v určitých indikacích

(a) Léčba infekcí vyvolaných beta-hemolytickým streptokokem:

Viz výše uvedené obecně doporučené dávkování u dospělých a dětí. 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 gramnegativním 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

Nekomplikovaná malárie (*P. falciparum*)

Dospělí:

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:

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 informaci v SPC 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: Stejně dávkování v mg/kg dosing 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.

Babesioza: 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 kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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), Stevensův-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 *Clostridioides difficile*. To bylo hlášeno při používání téměř všech antibiotik, včetně klindamycinu. *Clostridioides difficile* produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji průjmu vyvolaného *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridioides 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 případech 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).

Vzhledem k riziku vzniku ezofagitidy a vředu jícnu je důležité zajistit dodržování pokynů k podávání (viz body 4.2 a 4.8).

Přípravek DALACIN C obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bylo prokázáno, že 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

Těhotenství

Reprodukční studie toxicity na potkanech a králících při perorálním a subkutánním podání neprokázaly poruchy fertility nebo poškození plodu působením klindamycinu s výjimkou dávek toxických pro matku. Na základě reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy předpovědět odezvu u lidí.

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

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 má být v těhotenství používán jen tehdy, je-li to zcela nezbytné.

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.

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 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 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>Clostridioides difficile</i> *, vaginální infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie			Agranulocytóza*, neutropenie*, trombocytopenie* leukopenie*
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktické reakce*, hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie		
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Bolest břicha, nauzea, zvracení		Vřed jícnu*., #, ezofagitida*., #
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*, morbiliformní vyrážka*
Vyšetření	Abnormality jaterních testů			

* Kategorie CIOMS III: velmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$); méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); velmi vzácné $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$)

*Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh.

viz bod 4.4

≠ možný výskyt ezofagitidy a vředu jícnu, zvláště pokud je přípravek užíván vleže a/nebo s malým množstvím vody

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* hydrolyze 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 met icilinu a u pneumokokových izolátů rezistentních k penicilinu je incidence rezistence ke klindamycinu vyšší než u organismů citlivých k těmto látkám.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Běžně citlivé druhy:

Aerobní bakterie

Grampozitivní bakterie

Staphylococcus aureus (izoláty citlivé k met icilinu)

Streptococcus pneumoniae (izoláty citlivé k penicilinu)

Streptococcus pyogenes
Streptococcus dysgalactiae
Gramnegativní bakterie
Chlamydia trachomatis

Anaerobní bakterie

Grampozitivní bakterie

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

Gramnegativní bakterie

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Houby

Pneumocystis jirovecii

Prvoci

Toxoplasma gondii
Plasmodium falciparum

Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém:

Aerobní grampozitivní bakterie:

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

Anaerobní bakterie

Bacteroides fragilis

Vrozeně rezistentní organismy

Aerobní grampozitivní bakterie:

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aerobní gramnegativní bakterie:

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

Anaerobní grampozitivní bakterie:

Clostridioides difficile

Jiné mikroorganismy

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Hraniční hodnoty (breakpointy)

Hraniční hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) byly stanoveny Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro klindamycin a jsou uvedeny zde:

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

Prevalence získané rezistence se může u jednotlivých druhů lišit podle geografické oblasti a času, a proto je žádoucí získat lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby je třeba vyhledat odbornou pomoc, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že použití klindamycinu

je přinejmenším u některých typů infekcí sporné. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby se doporučuje mikrobiologická diagnostika s ověřením patogenu a jeho citlivosti ke klindamycinu.

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 mikrobusů 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-desmethylklindamycinu. 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% stolici; 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 pediatrickí 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 embryofetálních 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

Dalacin 150 mg - kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, mastek, magnesium-stearát, oxid titaničitý, želatina

Dalacin 300 mg - kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, mastek, magnesium-stearát, oxid titaničitý, želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 16 a 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý 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

DALACIN C 150 mg: 15/166/72-A/C

DALACIN C 300 mg: 15/166/72-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 5.1972

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 8.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2024