

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä / infuusiokonsentraattia sisältää klindamysiinifosfaattia vastaten 150 mg klindamysiiniä.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 300 mg klindamysiiniä.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 600 mg klindamysiiniä.

Yksi 6 ml:n ampulli sisältää 900 mg klindamysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 9 mg bentsyylialkoholia ja 8,5 mg natriumia per millilitra. Tämä natriummäärä vastaa 0,43 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Lääkevalmiste on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien klindamysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1). Klindamysiiniä voi käyttää hoitovaihtoehtona aerobisten infektioiden yhteydessä, kun muut bakteerilääkkeet ovat tehottomia tai niiden käyttö on vasta-aiheista (esim. penisilliiniallergian yhteydessä). Klindamysiiniä voidaan harkita ensisijaisena hoitona anaerobisten infektioiden hoitoon.

- Stafylokokkien aiheuttamat luu- ja nivelinfektiot, kuten osteomyeliitti ja septinen artriitti.
- Anaerobisten mikro-organismien aiheuttama krooninen sinuiitti.
- Alempien hengitysteiden infektiot, kuten:
  - aspiraatiokeuhkokuume, keuhkopaise, nekrotisoiva keuhkokuume ja empyeema.Jos epäillään usean mikrobin aiheuttamaa keuhkoinfektiota, potilaan lääkehoitoon on yhdistettävä lääkeaine, joka tehoaa riittävästi gramnegatiivisiin bakteereihin, jotta hoito kattaa myös mahdolliset gramnegatiiviset bakteerit.
- Vatsansisäiset infektiot, kuten peritoniitti ja vatsapaise, jolloin ensisijaisena hoitona käytetään klindamysiiniä yhdistettynä aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin hyvin tehoavaan antibioottiin.
- Lantion alueen ja naisen sukuelinten infektiot, kuten sisäsynnytintulehdus, endometriitti, emättimen alueen infektiot, munanjohtimen ja munasarjan märkäpesäke, munanjohtintulehdus,

lantion alueen selluliitti, kun samanaikaisesti annetaan toista antibioottia, joka tehoaa hyvin aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin.

- Ihon ja pehmytkudosten infektiot.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### **Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret**

- vaikeiden infektioiden hoito (esim. vatsansisäiset infektiot, naisen lantion alueen infektiot tai muut vaikeat infektiot):  
12–18 ml Clindamycin Fresenius Kabi -injektionestettä vuorokaudessa (vastaa 1800–2700 mg:aa klindamysiiniä) 2–4 yhtä suureen annokseen jaettuna yleensä yhdistettynä antibioottiin, joka tehoaa hyvin aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin.
- vähemmän komplisoituneiden infektioiden hoito:  
8–12 ml Clindamycin Fresenius Kabi -injektionestettä vuorokaudessa (vastaa 1200–1800 mg:aa klindamysiiniä) kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen jaettuna.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten enimmäisannos vuorokaudessa on tavallisesti 18 ml Clindamycin Fresenius Kabi -injektionestettä (vastaa 2700 mg:aa klindamysiiniä) 2–4 yhtä suureen annokseen jaettuna. Henkeä uhkaavissa infektioiden on annettu enintään annoksia 4800 mg/vrk.

Yli 600 mg:n kerta-annoksen antamista injektiona lihakseen tai yli 1,2 g:n kerta-infuusion antamista tunnin kestoisena infuusiona ei suositella.

Ensimmäinen annos lääkevalmistetta voidaan antaa vaihtoehtoisesti nopeana kertainfuusiona, minkä jälkeen annetaan jatkuva infuusio laskimoon.

### Pediatriset potilaat

*Lapset (iältään yli kuukauden ja enintään 12 vuotta):*

Vakavat infektiot: 15–25 mg/kg/vrk kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen jaettuna.

Vaikeammat infektiot: 25–40 mg/kg/vrk kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen jaettuna. Vaikeiden infektioiden yhteydessä suositellaan, että lapsille annetaan vähintään annos 300 mg/vrk painosta riippumatta.

#### **Iäkkäät potilaat:**

Klindamysiinifosfaatin annon jälkeinen puoliintumisaika, jakaantumistilavuus ja puhdistuma sekä imeytyminen pysyvät muuttumattomina iän lisääntyessä. Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen analysointi ei osoittanut, että toksisuus lisääntyisi iän mukana. Ikä ei siksi yksinään vaikuta iäkkäiden potilaiden annostarpeeseen. Ks. kohdasta 4.4 muut huomioitavat tekijät.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos Clindamycin Fresenius Kabi -valmistetta annetaan 8 tunnin välein. Plasman klindamysiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava, jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Pitoisuuden mittausta saattaa tuloksista riippuen osoittaa annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen tarpeelliseksi.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairauksien yhteydessä eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei kuitenkaan tarvitse pienentää, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Plasman pitoisuuksia on kuitenkin seurattava, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai jos

hänellä on anuria. Pitoisuuden mittausta saattaa tuloksista riippuen osoittaa tarpeelliseksi annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen 8 tunnilla tai jopa 12 tunnilla.

#### Annostus hemodialyysin yhteydessä

Klindamysiiniä ei voi poistaa verestä hemodialyysin avulla. Siksi lisäannoksen antaminen ennen hemodialyysia tai sen jälkeen ei ole tarpeen.

#### Hoidon kesto

Jos potilaalla on tai epäillään olevan beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttama infektio, Clindamycin Fresenius Kabi -hoitoa pitää jatkaa vähintään 10 päivän ajan.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia, joten sitä saa käyttää korkeintaan 7 vuorokauden ajan pikkulapsille (alle 3-vuotiaille), ellei pidempi hoito ole välttämätön (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Clindamycin Fresenius Kabi annetaan injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon.

Clindamycin Fresenius Kabi on laimennettava ennen sen antamista laskimoon ja infusoitava vähintään 10–60 minuutin kestoisena infuusiona. Pitoisuus saa olla enintään 18 mg klindamysiiniä/ml.

Lihakseen annettaessa Clindamycin Fresenius Kabi annetaan laimentamattomana.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys klindamysiinille tai linkomysiinille (parallergiaa esiintyy) tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Clindamycin Fresenius Kabi -injektioestettä saa käyttää vain vakavien infektioiden hoitoon. Harkitessaan Clindamycin Fresenius Kabi -injektioesteen käyttöä, lääkärin on huomioitava infektiotyyppi sekä potilaalle mahdollisesti kehittyvästä ripulista aiheutuva vaara, koska koliittitapauksia on raportoitu Clindamycin Fresenius Kabi -injektioesteen annon aikana ja jopa kaksi tai kolme viikkoa sen jälkeen. Tällaista esiintyy todennäköisemmin iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille annetun rannan hoitokuurin jälkeen.

Klindamysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikeita ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos yliherkkyyttä tai vaikeita ihoreaktioita ilmaantuu, klindamysiinin käyttö on keskeytettävä ja potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on

- maksan tai munuaisten toiminnan heikkenemistä (ks. kohta 4.2)
- hermolihasjohtumisen häiriöitä (myasthenia gravis, Parkinsonin tauti tms.)
- esiintynyt aiemmin ruoansulatuselimistön häiriöitä (esim. aiempi paksusuolen tulehdus)
- atooppinen sairaus.

Vaikeita allergisia reaktioita voi ilmaantua jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Tällaisessa tapauksessa Clindamycin Fresenius Kabi -hoito on lopetettava heti ja ryhdyttävä käyttöön vakiintuneisiin hätätoimenpiteisiin.

Laskimoon annetusta nopeasta injektioista saattaa aiheutua vakavia vaikutuksia sydämeen (ks. kohta 4.8) ja sitä on vältettävä.

Pitkäaikaishoidon (yli 10 päivän pituisen hoidon) yhteydessä ja alle vuoden ikäisiä pikkulapsia hoidettaessa veriarvoja, samoin kuin maksan ja munuaisten toimintaa, on seurattava säännöllisin väliajoin.

Clindamycin Fresenius Kabi -injektionesteen pitkäaikainen ja toistuva anto voi johtaa superinfektioiden kehittymiseen ja/tai resistenttien taudinaiheuttajien tai hiivojen pesiytymiseen ihoon ja limakalvoihin.

Klindamysiinihoito voi olla tietyissä tilanteissa vaihtoehtoinen hoitomuoto potilaille, jotka ovat allergisia penisilliinille (penisilliiniyliherkkyys). Klindamysiinin ja penisilliinin välillä ei ole raportoitu ristiallergiaa eikä näiden lääkeaineiden rakenteellisten erojen perusteella sitä myöskään odoteta esiintyvän. Yksittäisinä tapauksina on saatu tietoja klindamysiiniin liittyvästä anafylaksiasta (yliherkkyudestä) potilailla, jotka ovat jo ennestään olleet allergisia penisilliinille. Tämä on huomioitava potilaan klindamysiinihoitokuurin aikana, jos potilas on allerginen penisilliinille.

*Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on todettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin.

Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *Clostridium difficile* liikakasvuun.

*Clostridium difficile* tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin (CDAD) kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussy.

Hypervirulentit *Clostridium difficile* -kannat aiheuttavat lisääntynyttä sairastavuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat olla resistenttejä antibiootihoidolle ja vaatia kolektomiaa.

*Clostridium difficile* -ripuli on otettava huomioon aina, kun potilaalla esiintyy ripulia antibiootihoidon aloituksen jälkeen.

Huolellinen anamneesi on tällöin välttämätön, sillä *Clostridium difficile* -ripulia voi esiintyä jopa kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä.

Jos antibiootin, klindamysiini mukaan lukien, käytön aikana epäillään tai todetaan antibioottihoitoon liittyvä ripuli tai koliitti, tulee lääkkeen käyttö keskeyttää ja aloittaa heti tarpeelliset hoitotoimenpiteet. Antiperistalttisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa.

Clindamycin Fresenius Kabi -injektionestettä ei saa antaa, jos potilaalla on viruksen aiheuttama akuutti hengitystieinfektio.

Clindamycin Fresenius Kabi ei sovellu meningiitin hoitoon, koska aivo-selkäydinnesteessä saavutettava antibioottipitoisuus on liian pieni.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”). Tämän vuoksi lääkevalmistetta ei saa antaa vastasyntyneille (enintään 4 viikon ikäisille) ilman hoitohenkilökunnan suositusta.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää yli viikon ajan pikkulapsille (alle 3-vuotiaille), ellei hoitohenkilökunta ole näin neuvonut.

Suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistista asidoosia). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa raskaana olevia ja imettäviä naisia sekä potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

K-vitamiiniantagonistit

Koagulaatiotestien (PT/INR) kohonneita arvoja ja/tai verenvuotoja on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet klindamysiiniä yhdessä K-vitamiiniantagonistien kanssa (esim. varfariini, asenokumaroli ja

fluindioni). Potilaita, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla, on tämän takia seurattava säännöllisesti laboratoriotestein.

Clindamycin Fresenius Kabi -injektionesteen yhdistämistä erytromysiiniin on vältettävä aina, kun se on mahdollista, koska tällöin on havaittu *in vitro* antagonistista vaikutusta valmisteen antibakteeriseen tehoon.

Taudinaiheuttajilla esiintyy ristiresistenssiä klindamysiinille ja linkomysiinille.

Clindamycin Fresenius Kabi -injektioneste saattaa hermo-lihasliitosta salpaavien ominaisuuksiensa vuoksi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta. Tämän seurauksena leikkauksen aikana saattaa ilmaantua odottamattomia, henkeä uhkaavia haittavaikutuksia.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoxidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten vähentää klindamysiinin puhdistumaa, ja näiden isoentsyymien indusioijat saattavat lisätä klindamysiinin puhdistumaa. Voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien, kuten rifampisiinin, samanaikaisen käytön yhteydessä on tarkkailtava klindamysiinin tehon mahdollista heikkenemistä.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että klindamysiini ei estä CYP1A2:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2E1:tä eikä CYP2D6:ta ja se estää vain kohtalaisesti CYP3A4:ää. Tämän vuoksi kliinisesti oleelliset yhteisvaikutukset klindamysiinin ja sellaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä, jotka metaboloituvat näiden CYP-entsyymien välityksellä, ovat epätodennäköisiä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Raskaana olevilla naisilla tehdyssä laajassa tutkimuksessa, jossa tutkittiin noin 650 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana valmisteele altistunutta vastasyntynyttä, ei havaittu epämuodostumien lisääntyneen. Tästä huolimatta klindamysiinin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa.

Klindamysiini läpäisee istukan. Sikiöön epäillään pääsevän pitoisuuksia, joilla on hoitovaikutuksia. Kun valmistetta annetaan raskauden aikana, sen riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti.

##### Imetys:

Klindamysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi imetettävän lapsen herkistymistä, ripulia ja hiivojen pesiytymistä limakalvoihin ei voida sulkea pois. Kun valmistetta annetaan imetyksen aikana, sen riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti.

##### Hedelmällisyys:

Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Klindamysiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei tutkimustietoa.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Haittavaikutukset, kuten huimaus, unisuus ja päänsärky, saattavat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu haittavaikutuksia (esim. anafylaktinen sokki) (ks. kohta 4.8), jotka johtavat siihen, että potilas on epävarmojen liikkeiden vuoksi kyvytön toimimaan tieliikenteessä tai käyttämään koneita sekä työskentelemään ilman sopivia varotoimenpiteitä.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

a) Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<b>Infektiot</b>		antibioottiin liittyvä pseudomembranoottinen koliitti <sup>*,#</sup>				<i>Clostridium difficile</i> -koliitti <sup>*</sup> , emätintulehdus <sup>*</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>		Agranulosytoosi <sup>*</sup> , neutropenia, trombosytopenia <sup>*</sup> , leukopenia <sup>*</sup> , eosinofilia,				
<b>Immuunijärjestelmä</b>				lääkekuume, yliherkkyysreaktio bentsyylialkoholille (gasping-oireyhtymä)	anafylaktinen reaktio <sup>*,#</sup>	anafylaktinen sokki <sup>*</sup> , anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyys <sup>*</sup>
<b>Hermosto</b>			makuhäiriö, hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus			uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky
<b>Sydän</b>			sydän-keuhkopysähdys <sup>§</sup>			
<b>Verisuonisto</b>		tromboflebiitti	hypotensio <sup>§</sup>			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ripuli, mahakipu, oksentelu, pahoinvointi					
<b>Maksa ja sappi</b>					ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattista keltaisuutta	keltaisuus <sup>*</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		makulopapulaarinen eksanteema, morbilliforminen eksanteema <sup>*</sup> , nokkosihottuma		toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) <sup>*</sup> , Stevens-Johnsonin	ihottuma ja rakkuloiden muodostuminen (yliherkkyysreaktio)	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys <sup>o</sup>

<u>Elinjärjestelmä</u>	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				oireyhtymä (SJS)*, Lyellin oireyhtymä, angioedeema, hilseilevä ihotulehdus* vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, vaginiitti		ireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					Moniniveltulehdus	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			kipu, injektiokohdan märkäpesäke			injektiokohdan ärsytys*
<b>Tutkimukset</b>		poikkeavat maksan toimintakoetulokset				

\* markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

# ks. kohta 4.4

§ Muutamia tapauksia on raportoitu laskimoon liian nopeasti annetun injektion jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

Yliannostusoireita ei ole tähän mennessä havaittu. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi ovat tehottomia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Clindamycin Fresenius Kabi annetaan lihakseen tai laskimoon, joten mahahuuhtelusta ei ole hyötyä.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Systemiset bakteerilääkkeet; Linkosamidit.

ATC-koodi: J01FF01

### Vaikutusmekanismi

Klindamysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 50S-alaosaan ja estää proteiinisynteesin. Klindamysiinin vaikutustapa on pääasiassa bakteriostaattinen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho on lähinnä riippuvainen sen ajan pituudesta, jolloin lääkeainepitoisuus on suurempi kuin taudinaiheuttajalle määritelty pienin estävä pitoisuus (minimum inhibitory concentration, MIC).

### Resistenssin mekanismi(t)

Klindamysiiniresistenssi saattaa johtua seuraavista mekanismeista:

Resistenssi stafylokokkeille ja streptokokeille perustuu usein metyyliiryhmiin, jotka sitoutuvat lisääntyvässä määrin 23S rRNA:an (ns. konstitutiivinen MLS<sub>B</sub>-resistenssi), jolloin klindamysiinin sitoutumisen affiniteetti ribosomiin vähenee huomattavasti.

Suurimmassa osassa metisilliinille resistenteistä *S. aureus* (MRSA) -kannoista on havaittu konstitutiivista MLS<sub>B</sub>-tyyppistä resistenssiä ja ne ovat sen vuoksi resistenttejä klindamysiinille. Makrolideille resistenttien stafylokokkien aiheuttamia infektioita ei saa hoitaa klindamysiinilla, myöskään silloin kun herkkyys on osoitettu *in vitro*, koska hoito voi johtaa konstitutiivisesti MLS<sub>B</sub>-resistenttien mutaatioiden valikoitumiseen.

Klindamysiinin ja linkomysiinin, makrolidien (esim. atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin, roksitromysiinin, spiramysiinin) sekä streptogramiini B:n välillä on osoitettu konstitutiivisesti MLS<sub>B</sub>-resistenttien kantojen osalta täydellinen ristiresistenssi.

### ***Raja-arvot***

Klindamysiinitesteissä on käytetty yleisiä laimennussarjoja. Herkille ja resistentille taudinaiheuttajille määriteltiin seuraavat MIC-arvot:

EUCAST (versio 6.0, voimassa 1.1.2016 lähtien)

#### Kliiniset raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
<i>Stafylokokit</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptokokit A, B, C, G</i> <sup>1,2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Viridans-ryhmän <i>streptokokit</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Gramnegatiiviset anaerobiset lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Grampositiiviset anaerobiset lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<sup>1</sup> Indusoitava klindamysiiniresistenssi voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos tällaista ei havaita, mikrobi raportoidaan herkäksi. Jos tällaista havaitaan, mikrobi raportoidaan resistentiksi, ja raporttiin pitää harkita lisättäväksi kommentti: ”Klindamysiiniä voidaan edelleen käyttää lievempien iho- ja pehmytkudosinfektioiden lyhytaikaiseen hoitoon, koska oleellisen resistenssin kehittyminen tällaisen hoidon aikana ei ole todennäköistä”.

<sup>2</sup> Indusoitavan klindamysiiniresistenssin kliinistä merkitystä vaikea-asteisen *S. pyogenes* -infektion yhdistelmähoitossa ei tunneta.

<sup>3</sup> Indusoitava klindamysiiniresistenssi voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos tällaista ei havaita, mikrobi raportoidaan herkäksi. Jos tällaista havaitaan, mikrobi raportoidaan resistentiksi.

### Hankitun resistenssin vallitsevuus

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa olla tietyn lajin osalta erilainen eri maantieteellisillä alueilla ja eri ajankohtina, joten paikallista tietoa resistenssistä toivotaan saatavan erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssin vallitsevuuden perusteella tietyn lääkeaineen käytön hyödyllisyys on ainakin joidenkin infektiotyyppien osalta kyseenalainen. Etenkin vaikeiden infektioiden yhteydessä tai hoidon epäonnistuuessa suositellaan mikrobiologisen diagnoosin tekemistä ja taudinaiheuttajan varmistamista sekä lisäksi varmistamaan sen herkkyys klindamysiinille.



<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Actinomyces israelii</i> <sup>o</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Viridans-ryhmän streptokokit <sup>^</sup>
<b><i>Anaerobiset mikro-organismit</i></b>
<i>Bacteroides</i> spp. <sup>o</sup> ( <i>B. fragilis</i> -lajia lukuun ottamatta)
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>o</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>
<b><i>Muut mikro-organismit</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i> <sup>o</sup>

<b>Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma</b>
<b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>§</sup>
<b>Anaerobiset mikro-organismit</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

<b>Luontaisesti resistentit organismit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</b>
<i>Enterokokit</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobiset mikro-organismit</b>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavissa taulukkojen julkaisuajankohtana. Keskeinen kirjallisuus, vakiintunut tieteellinen kirjallisuus ja hoitosuosituksot olettavat lajin olevan herkkä.

§ Useimpien isolaattien luontainen herkkyys viittaa kohtalaiseen resistenssiin.

+ Resistenssi ainakin alueellisesti yli 50 %.

<sup>^</sup> Streptokokkilajien heterogeenisen ryhmän kollektiivinen nimi. Resistenssi saattaa vaihdella esiintyvän streptokokkilajin mukaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Klindamysiini johdokset eroavat toisistaan vain niiden imeytymisaikajankohtaan ja esterien jakautumiseen saakka. Tämän jälkeen klindamysiini on elimistössä vapaana emäksenä (aktiivinen muoto). Näitä estereitä on pidettävä aihiolääkkeinä.

Klindamysiinifosfaatti on parenteraalisesti käytettäväksi tarkoitettu vesiliukoinen esteri. Kolmen tunnin kuluttua 300 mg:n lihakseen annetusta injektioista seerumin huippupitoisuudet ovat noin 6 µg/ml. Yhden tunnin kuluttua 300 mg:n laskimoon annetusta annoksesta seerumin keskimääräiset pitoisuudet ovat noin 4–6 µg/ml.

### Jakautuminen

Klindamysiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu pitoisuudesta, ja hoidollisilla pitoisuuksilla se on 40–94 %.

Klindamysiini jakautuu tehokkaasti kudoksiin, läpäisee istukkaesteen ja erittyy rintamaitoon. Aivokalvojen tulehduksen yhteydessä diffuusio lukinkalvo-onteloon on riittämätöntä. Suuria pitoisuuksia saavutetaan luukudoksessa, nivelvoiteessa, vatsakalvonesteessä, pleuranesteessä, ysköksissä ja märkäeritteessä. Seerumin samanaikaisiksi lääkepitoisuuksiksi on raportoitu seuraavat: luukudoksessa 40 % (20–75 %), nivelvoiteessa 50 %, vatsakalvonesteessä 50 %, pleuranesteessä 50–90 %, ysköksissä 30–75 % ja märkäeritteessä 30 %.

### Metabolia

Klindamysiini metaboloituu ensisijaisesti maksassa.

*In vitro*-tutkimukset ihmisen maksan ja suoliston mikrosomeilla osoittivat, että klindamysiini hapettuu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, mihin CYP3A5 osallistuu vähäisessä määrin, jolloin muodostuu klindamysiinisulfoksidiä (päämetaboliitti) ja N-demetyyliklindamysiiniä (vähäisempi metaboliitti). Klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on noin 3 tuntia aikuisilla ja noin 2 tuntia lapsilla. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, puoliintumisaika on pidentynyt.

Osa metaboliiteista on mikrobiologisesti aktiivisia (N-demetyyli ja sulfoksidi). Maksan entsyymejä indusoivat lääkeaineet lyhentävät klindamysiinin keskimääräistä retentioaikaa elimistössä.

### Eliminaatio

Klindamysiiniannoksesta 2/3 erittyy ulosteiden mukana ja 1/3 erittyy virtsan mukana. Alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Klindamysiiniä ei voi poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myrkytyksen oireita ovat eläinten vähentynyt aktiivisuus ja kouristukset.

Kun koirille annettiin toistuvia klindamysiiniannoksia (lihakseen), ALAT- ja ASAT-arvojen raportoitiin suurentuneen sekä maksan painon hieman lisääntyneen, mutta morfologisia muutoksia ei dokumentoitu. Klindamysiinin pitkäaikainen anto koirille vaurioitti mahalaukun limakalvoa ja sappirakkoa.

Pistoskohdassa havaittiin paikallisia reaktioita (tulehduksia, verenvuotoja ja kudosaivourioita), kun valmistetta annettiin lihakseen ja ihon alle, mutta käytetyn liuoksen pitoisuus ylitti huomattavasti hoidossa käytettävät enimmäispitoisuudet.

### Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

Klindamysiinillä ei havaittu mutageenisia vaikutuksia tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*. Klindamysiinin tuumorigeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaisia eläinkokeita.

#### Reproduktiotoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä klindamysiinitutkimuksissa ei todettu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiöön kohdistuvista / sikiötoksisista ominaisuuksista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Bentsyylialkoholi  
Dinatriumedetaatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Seuraavat vaikuttavat aineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen kanssa: ampisilliini, fenytoiinatrium, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti, siprofloksasiini, magnesiumsulfaatti, keftriaksoninatrium, difenyylihydantoiini, idarubisiinihydrokloridi ja ranitidiinihydrokloridi. Klindamysiinisuolojen liuoksilla on alhainen pH-arvo, joten emäksisten valmisteiden tai lääkevalmisteiden, jotka eivät ole stabiileja alhaisessa pH:ssa, voidaan olettaa olevan yhteensopimattomia.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattomana:  
18 kuukautta.

#### Laimentamisen jälkeen:

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa, kun valmiste on sekoitettu 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen, Ringerin laktaattiliuokseen ja 5-prosenttiseen glukosiliuokseen (vakioliuos).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyypin I kirkas lasiampulli.

2 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

4 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

6 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Clindamycin Fresenius Kabi on laimennettava ennen sen antamista laskimoon (pitoisuus enintään 18 mg klindamysiiniä millilitraa kohden) ja infusoitava vähintään 10–60 minuutin kestoisena infuusiona (enintään 30 mg/min). Sitä ei saa koskaan injisoida boluksena laskimoon.

<u>Annos:</u>	<u>Liutin:</u>	<u>Infuusion vähimmäiskesto:</u>
300 mg	50 ml	10 minuuttia
600 mg	50 ml	20 minuuttia
900 mg	50–100 ml	30 minuuttia
1 200 mg	100 ml	60 minuuttia

Clindamycin Fresenius Kabi voidaan laimentaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen.

Valmiste annetaan lihakseen, jos sitä ei voida jostakin syystä antaa infuusiona laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja myös laimentamisen jälkeen. Älä käytä Clindamycin Fresenius Kabi -injektionestettä, jos havaitset hiukkasia tai liuoksen voimakasta värjäytymistä. Käytä vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
S-751 74 Uppsala  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24305

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.4.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.1.2013

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2018