

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Orion 150 mg kapseli, kova
Clindamycin Orion 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia, joka vastaa 150 mg:aa klindamysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 230 mg/kapseli

Atsorubiini (E122, atsoväriaine)

300 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia, joka vastaa 300 mg:aa klindamysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 229 mg/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova. (kapseli)

150 mg kapseli, kova

Kapseli on lila/viininpunainen, kapselissa valkea merkintä CL 150.

300 mg kapseli, kova

Kapseli on harmaansininen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Orion on indisoitu klindamysiinille herkkien anaerobisten bakteerien tai grampositiivisten aerobisten bakteerien – erityisesti stafylokokkien, streptokokkien ja pneumokokkien – aiheuttamissa infektioissa sekä klindamysiinille herkkien *Chlamydia trachomatis* -kantojen aiheuttamissa vaikeissa infektioissa.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava paikallinen antibiottiresistenssitilanne ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta. Ruokatorven ärsytyksen välttämiseksi kapselit tulee ottaa yhden vesilasillisen kera.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Infektion vaikeusasteen mukaan 600–1800 mg/vrk jaettuna kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Annostus eri käyttöaiheissa

Lantion alueen tulehdussairauksien hoito sairaalassa:

Hoito aloitetaan laskimonsisäisenä. Laskimonsisäistä lääkitystä jatketaan vähintään neljän vuorokauden ajan ja vähintään 48 tunnin ajan siitä, kun potilaan tila paranee. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 450–600 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein. Hoidon kokonaiskesto on 10–14 vuorokautta.

Kohdunkaulan Chlamydia trachomatis -infektion hoito:

450–600 mg klindamysiiniä suun kautta neljä kertaa vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan.

Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla:

600–1 200 mg klindamysiiniä laskimoon tai 600–1 200 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein kahden viikon ajan. Tämän jälkeen 300–600 mg suun kautta kuuden tunnin välein. Hoito kestää tavallisesti 8–10 viikkoa. Hoitoon lisätään 25–75 mg/vrk pyrimetamiinia suun kautta 8–10 viikon ajaksi. Jos pyrimetamiiniannos on tätä suurempi, potilaalle tulisi antaa lisäksi 10–20 mg/vrk foolihappoa.

Pneumocystis jiroveci AIDS-potilaalla:

600–900 mg klindamysiiniä laskimoon kuuden tunnin välein tai 900 mg laskimoon kahdeksan tunnin välein tai 300–450 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein 21 vuorokauden ajan. Hoitoon yhdistetään 15–30 mg primakiinia suun kautta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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).

Klindamysiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaalla, jolla on jokin munuaissairaus.

Klindamysiinin puoliintumisaika on havaittu pidentyvän potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus. Farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kun klindamysiiniä annetaan kahdeksan tunnin välein, se kumuloituu vain harvoin. Siksi annoksen pienentämistä maksasairauden yhteydessä ei pidetä välttämättömänä.

Jos hoito pitkittyy, potilaalle on tehtävä maksan ja munuaisten toimintakokeet.

Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *Clostridium difficile*n liikakasvuun. Sitä on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussyy.

Antibioottien käyttöön liittyvää pseudomembranoottista koliittia ja ripulia (*C. difficile* aiheuttama) esiintyy useammin ja vaikea-asteisempina heikkokuntoisilla ja/tai iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) potilailla.

Ripulin yhteydessä on havaittu joskus verta ja limaa ulosteessa. Tähystyksessä on havaittu joissakin tapauksissa pseudomembraanien muodostusta. Vaikeisiin tapauksiin voi liittyä leukosytoosia, kuumetta ja vaikeita suolistokouristuksia.

Clostridium difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tämä voi edetä koliitiksi, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8), jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä kuolemaan johtavaan. Akuutti koliitti voi edetä toksiseksi megakooloniksi, sokiksi ja peritoniitiksi.

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. Koliitin muut mahdolliset aiheuttajat olisi otettava huomioon.

Tutkimusten mukaan toksigeeninen *Clostridium* on yleensä herkkä vankomysiinille (*in vitro*). On havaittu, että kun vankomysiiniä annetaan 125–500 mg suun kautta 7-10 vuorokauden ajan, toksiiini häviää ulostenäytteistä nopeasti ja samanaikaisesti potilaan kliininen tila paranee.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Clindamycin Orion -valmistetta määrätään potilaalle, jolla on taipumusta maha-suolikanavan sairauksiin, etenkin koliittiin. Lääkkeitä, jotka aiheuttavat suolisaipautta, tulisi välttää.

Klindamysiinin käyttö voi johtaa sille ei-herkkien organismien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Koska klindamysiini ei siirry aivo-selkäydinnesteseen, sitä ei pidä käyttää aivokalvotulehduksen hoidossa.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Clindamycin Orion 150 mg –kapselit sisältävät atsorubiini-väriainetta, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, mikä saattaa lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien aineiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin käytössä potilaalla, joka saa tällaista lääkitystä.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten vähentää klindamysiinin puhdistumaa, ja näiden isoentsyymien indusoidit saattavat lisätä klindamysiinin puhdistumaa. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoidien, 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.

K-vitamiiniantagonistit

Veren hyytymistutkimusten (PT/INR) arvojen nousua ja/tai verenvuotoa on raportoitu potilailta, jotka saivat samanaikaisesti klindamysiini- ja K-vitamiiniantagonistihoidoa (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni). Tämän vuoksi K-vitamiiniantagonistihoidoa saavien potilaiden hyytymisarvoja tulee seurata säännöllisesti.

Clindamycin Orion sisältää laktoosia ja atsorubiinia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Atsoväriaine saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja kaneille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin alentunutta hedelmällisyyttä ja sikiövaurioita vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

Klindamysiini läpäisee istukan. Toistuvan annon jälkeen klindamysiinin pitoisuus lapsivedessä on ollut noin 30 % äidin verestä mitattuun pitoisuuteen verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana systeemisesti annetun klindamysiinin ei todettu nostavan synnynnäisten epämuodostumien esiintymistiheyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Clindamycin Orion -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klindamysiinillä.

Imetys

Oraalisesti ja parenteraalisesti annettu klindamysiini saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon pitoisuuksina, jotka voivat vaikuttaa lapsen maha-suolikanavan bakteeriflooraan. Rintamaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä 0,7–3,8 mikrog/ml. Klindamysiiniä ei tule käyttää imetyksen aikana mahdollisten imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Clindamycin Orion -valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty kursivilla. Esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
Infektiot	Pseudomembranoottinen koliitti*#		<i>Clostridium difficile</i> -koliitti*, emätintulehdus*
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi*, leukopenia*, neutropenia*, trombositopenia*, eosinofilia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Hermosto			Makuhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli,	Pahoinvointi, oksentelu	Ruokatorven haavauma*, ruokatorvitulehdus*
Maksa ja sappi			Keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen ihottuma, nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys –oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, angioedeema*, hilseilevä ihotulehdus*, vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, tuhkarokkomainen

			ihottuma*
Tutkimukset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset		

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Katso kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Klindamysiinille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät ole tehokkaita klindamysiinin poistamisessa seerumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, systeemiset bakteerilääkkeet, linkosamidit, ATC-koodi: J01FF01

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä. Se sitoutuu ribosomin 50S-alayksikköön ja vaikuttaa sekä ribosomin rakentumiseen että translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on yhdisteenä inaktiivinen *in vitro*, nopea hydrolyysi *in vivo* muuntaa sen antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi. Tavanomaisilla annoksilla klindamysiini on *in vitro* bakteriostaattisesti aktiivinen.

Klindamysiiniä käytetään mm. seuraavissa infektioissa:

- *Ylempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi krooninen tai toistuva risatulehdus, nielutulehdus, sinuontelotulehdus, välikorvatulehdus ja tulirosko.
- *Alempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi bakteeriperäinen keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume, empyeema ja keuhkopaise.
- *Vaikeahoitoiset iho- ja pehmytkudosinfektiot*: esimerkiksi akne, furunkuloosi, selluliitti, märkärupi, paiseet, haavainfektiot, ruusu ja kynsivallitulehdukset.
- *Luu- ja niveltulehdukset*: esimerkiksi osteomyeliitti ja septinen artriitti.
- *Gynekologiset infektiot*: esimerkiksi endometriitti, selluliitti, munanjohdinten ja munasarjojen paiseet, munanjohdinten tulehdus ja kohdunkaulan alueen infektiot sekä lantion alueen

tulehdussairaudet yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa. Havaintojen mukaan *Chlamydia trachomatis* aiheuttamissa vaikeissa kohdunkaulan tulehduksissa pelkkä klindamysiinihoito riittää hävittämään kyseisen taudinaiheuttajan.

- *Intra-abdominaaliset infektiot*: esimerkiksi vatsakalvotulehdus ja paise vatsassa yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa.
- *Sepsis ja endokardiitti*: Klindamysiinin käyttö joissakin endokardiittitapauksissa on aiheellista silloin, kun *in vitro* -kokein on osoitettu, että klindamysiinillä on asianmukaisilla pitoisuuksilla seerumissa bakterisidinen vaikutus taudinaiheuttajabakteeriin.
- *Hammasinfektiot*: esimerkiksi paise hampaan vieruskudoksessa ja periodontiitti.
- *Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla*: Klindamysiinin ja pyrimetamiiniin yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi potilailla, jotka eivät siedä tavanomaista hoitoa.
- *Pneumocystis jiroveci AIDS-potilaalla*: Jos potilas ei siedä tavanomaista hoitoa tai ei reagoi siihen riittävästi, klindamysiinihoitoon voidaan yhdistää primakiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho on verrannollinen siihen, kuinka pitkään vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy taudinaiheuttajan pienintä estopitoisuutta (minimum inhibitory concentration, MIC) suurempana (%T > MIC).

Resistenssi

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten joko mutaatioista kohdassa, johon antibiootti rRNA:ssa sitoutuu, tai ribosomin 50S-alayksikön 23S RNA:n spesifisten nukleotidien metylaatiosta. Tällaiset muutokset voivat aiheuttaa *in vitro* ristiresistenssiä makrolideille ja streptogramiini B:lle (MLS_B-fenotyyppi). Toisinaan resistenssi johtuu ribosomin proteiinien muutoksista. Makrolidit voivat indusoida klindamysiiniresistenssiä makrolidiresistenteissä eristetyissä bakteerikannoissa. Indusoitua resistenssi voidaan osoittaa kiekkomenetelmällä (kiekkodiffuusiomenetelmällä) tai elatusaineessa. Harvemmin todettuja resistenssimekanismeja ovat antibiootin modifikaatio ja aktiivinen effluksi. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Kuten monella muulla antibiootilla, myös klindamysiinillä resistenssin ilmaantuvuus vaihtelee bakteerilajin ja maantieteellisen alueen mukaan. Klindamysiiniresistenssin ilmaantuvuus on suurempaa metisilliinille resistenteissä stafylokokkikannoissa ja penisilliinille resistenteissä pneumokokkikannoissa kuin näille aineille herkissä organismeissa.

Antimikrobinen aktiivisuus

Klindamysiinillä on osoitettu olevan *in vitro* aktiivisuutta seuraavien organismien useimpia eristettyjä kantoja vastaan:

Aerobiset bakteerit:

Grampositiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät kannat)
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät kannat)
Streptococcus pneumoniae (penisilliinille herkät kannat)
Beetahemolyyttiset streptokokit (ryhmät A, B, C ja G)
Viridans-ryhmän streptokokit
Corynebacterium spp.

Gramnegatiiviset bakteerit

Chlamydia trachomatis

Anaerobiset bakteerit:

Grampositiiviset bakteerit

Actinomyces spp.
Clostridium spp. (paitsi *Clostridium difficile*)
Eggerthella (*Eubacterium*) spp.
Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
Propionibacterium acnes
Gramnegatiiviset bakteerit
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Sienet:

Pneumocystis jirovecii

Alkueläimet:

Toxoplasma gondii

Plasmodium falciparum

Raja-arvot

Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vaikea. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineen käyttökelpoisuus ainakin joissain infektiotyypeissä on kyseenalainen, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa. Etenkin vaikeissa infektioiden tai hoidon epäonnistuessa suositellaan mikrobiologista diagnoosia taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyyden todentamiseksi.

Resistenssi systemisesti annettavia antibiootteja kohtaan määritellään tavallisesti EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) herkkyystulkintakriteerien (raja-arvojen) perusteella.

Seuraavassa taulukossa on EUCAST-raja-arvot.

Taulukko 1. Klindamysiiniherkkyyden tulkintakriteerit (EUCAST)

Organismi	MIC-raja-arvot (mg/ml)		Estorenkkaan halkaisijan raja-arvot (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> Ryhmät A, B, C ja G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
Viridans-ryhmän streptokokit	0,5	0,5	19	19
Grampositiiviset anaerobiset bakteerit	4	4	NA	NA
Gramnegatiiviset anaerobiset bakteerit	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aKiekkoon sisältyy 2 mikrog klindamysiiniä.
NA, not applicable = ei sovellettavissa; S, susceptible = herkkä; R, resistant = resistentti

Seuraavassa taulukossa on EUCAST:n määrittelemät laadunvarmistuksessa käytettävät MIC-arvojen ja estorenkaiden määrityksen vaihteluvälit.

Taulukko 2. Klindamysiinin herkkyystestitulosten validoinnissa hyväksyttävät vaihteluvälit laadunvarmistuksessa (EUCAST)

Laadunvarmistuksessa käytettävä kanta	Pienimmän estopitoisuuden (MIC) vaihteluväli (mikrog/ml)	Kiekkodiffuusion vaihteluväli (estorenkkaan halkaisija, mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23–29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22–28

ATCC® on American Type Culture Collection -yhtiön rekisteröity tavaramerkki

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klindamysiini imeytyy suun kautta annettaessa nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Klindamysiini imeytyy lähes täydellisesti (90 %), eikä samanaikainen ruokailu muuta havaittavasti lääkkeen pitoisuutta seerumissa. Tavallisilla suositusannoksilla pitoisuus pysyy pienintä estävää pitoisuutta (MIC) suurempana useimpien grampositiivisten mikrobien suhteen vähintään kuusi tuntia. Klindamysiinin biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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).

Suurin osa klindamysiinistä metaboloituu; alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Klindamysiinin tunnettuja metaboliitteja ovat N-demetyyliklindamysiini, klindamysiinisulfoksidi ja N-demetyyliklindamysiinisulfoksidi. Klindamysiini sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus:

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta.

Mutageenisuus:

Genotoksisuuskokeista rotalle on tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella-reversiotesti. Molemmat olivat negatiivisia.

Hedelmällisyysvaikutukset:

Rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksissa enintään 300 mg/kg/vrk suun kautta (noin 1,1 kertaa suurempi annos kuin suurin aikuisikäiselle ihmiselle suositeltu annos mg/m²:n pohjalta). Tällä annostuksella ei havaittu olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

Klindamysiinin toksista vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen on tutkittu antamalla rotille klindamysiiniä suun kautta ja rotille ja kaneille subkutaanisesti. Näissä eläintutkimuksissa kehitystoksisuutta todettiin vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

150 mg kapseli, kova
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselikuori:
Liivate
Atsorubiini (E122)
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

Kapselin koodin muste:
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli (E1520)
Sellakka
Puhdistettu vesi
Etanoli

300 mg kapseli, kova
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselikuori:
Liivate
Patenttisininen V (E131)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkeaineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinifosfaatin kanssa: ampicilliini, natriumfenytoini, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti ja magnesiumsulfaatti.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

150 mg kapseli, kova
8, 16, 24, 40 kapselin PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus (kussakin läpipainolevyssä on 8 kapselia).
100 kapselin polypropeenipurkki, polyeteenikansi.

300 mg kapseli, kova
4, 8, 16, 20, 24, 32, 40 ja 100 kapselin PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg kapseli, kova: 18310
300 mg kapseli, kova: 18923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

150 mg kapseli, kova

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.11.2008

300 mg kapseli, kova

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Orion 150 mg kapsel, hård
Clindamycin Orion 300 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

150 mg kapsel, hård

En kapsel innehåller klindamycinhydroklorid motsvarande 150 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt:
Laktosmonohydrat 230 mg/kapsel
Azorubin (E122, azofärgämne)

300 mg kapsel, hård

En kapsel innehåller klindamycinhydroklorid motsvarande 300 mg klindamycin.

Hjälpämne med känd effekt:
Laktosmonohydrat 229 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel)

150 mg kapsel, hård

Lila/vinröd kapsel med vit märkning CL 150.

300 mg kapsel, hård

Gråblå kapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Orion är indicerat för infektioner orsakade av klindamycinkänsliga anaeroba bakterier eller grampositiva aeroba bakterier – särskilt stafylokocker, streptokocker och pneumokocker – samt för svåra infektioner orsakade av klindamycinkänsliga *Chlamydia trachomatis*-stammar.

Den lokala antibiotikaresistenssituationen och anvisningar för lämplig antimikrobiell läkemedelsbehandling ska beaktas då antibiotikabehandlingen genomförs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oralt. För att undvika irritation av matstrupen ska kapslarna intas med ett glas vatten.

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

600–1 800 mg/dygn delat på två, tre eller fyra lika stora doser enligt infektionens svårighetsgrad.

Dosering för olika indikationer

Behandling av inflammationssjukdomar vid bäckenområdet på sjukhus:

Behandlingen inleds intravenöst. Intravenös medicinering fortsätts i minst fyra dygn och i minst 48 timmar efter att patientens tillstånd förbättrats. Efter detta fortsätter behandlingen genom oral administrering av 450–600 mg klindamycin med sex timmars mellanrum. Behandlingen varar i totalt 10–14 dygn.

Behandling av Chlamydia trachomatis-infektion i livmoderhalsen:

450–600 mg klindamycin oralt fyra gånger per dygn i 10–14 dygn.

Toxoplasmatisk encefalit hos en AIDS-patient:

600–1 200 mg klindamycin intravenöst eller 600–1 200 mg klindamycin oralt med sex timmars mellanrum under två veckor. Efter detta 300–600 mg oralt med sex timmars mellanrum. Behandlingen varar vanligtvis i 8–10 veckor. 25–75 mg/dygn oralt pyrimetamin läggs till i behandlingen för 8–10 veckor. Om pyrimetamindosen är större än detta, bör patienten också ges folsyra 10–20 mg/dygn.

Pneumocystis jiroveci hos en AIDS-patient:

600–900 mg klindamycin intravenöst med sex timmars mellanrum eller 900 mg intravenöst med 8 timmars mellanrum eller 300–450 mg klindamycin oralt med sex timmars mellanrum i 21 dygn. Behandlingen kompletteras med 15–30 mg oralt primakin en gång per dygn i 21 dygn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (klindamycin), lincomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive svåra hudreaktioner, såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin. Om överkänslighet eller svåra hudreaktioner uppkommer ska användningen av klindamycin avbrytas och en lämplig behandling ska inledas hos patienten (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Klindamycindosen behöver inte justeras hos en patient med någon njursjukdom.

Förlängd halveringstid av klindamycin har observerats hos patienter med medelsvår eller svår leversjukdom. Farmakokinetiska studier har dock visat att då klindamycin administreras med åtta timmars mellanrum kumuleras det endast sällan. Därför anses en dosminskning i samband med leversjukdom inte nödvändig.

Om behandlingstiden förlängs ska funktionstest av lever och njurar utföras hos patienten.

Behandling med antibakterika förändrar normalfloran i kolon, vilket leder till överväxt av *Clostridium difficile*. Detta har rapporterats i samband med användning av nästan alla antibakterika, även med klindamycin.

C. difficile producerar toxinerna A och B som har en effekt på utvecklingen av *Clostridium difficile*-diarré och är grundorsaken till kolit associerad med antibiotikabehandling.

Antibiotikarelaterad pseudomembranös kolit och diarré (orsakad av *C. difficile*) förekommer oftare och med högre svårighetsgrad hos personer i dåligt skick och/eller hos äldre patienter (över 60-åringar).

Blod och slem har ibland upptäckts i avföringen i samband med diarré. I vissa fall har bildning av pseudomembraner upptäckts i endoskopi. Svåra fall kan vara förknippade med leukocytos, feber och svåra tarmkramper.

Eventuell *Clostridium difficile*-diarré ska alltid tas i beaktande då diarré förekommer efter att patienten använt antibiotika. Diarrén kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), vars svårighetsgrad kan växla från mild till dödlig. Akut kolit kan utvecklas till toxisk megakolon, chock och peritonit.

Om diarré eller kolit associerad med antibiotikabehandling misstänks eller upptäcks under användning av antibiotika, inklusive klindamycin, ska användningen av läkemedlet avbrytas och nödvändiga behandlingsåtgärder inledas omedelbart. Användning av antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerat i dessa situationer. Andra eventuella faktorer som orsakar kolit bör tas i beaktande.

Enligt studier är den toxigena *Clostridium* vanligtvis känslig för vankomycin (*in vitro*). Det har upptäckts att då 125–500 mg vankomycin administreras oralt under 7–10 dygn, försvinner toxinet snabbt från avföringsprov och patientens kliniska tillstånd förbättras samtidigt.

Försiktighet ska iakttas då Clindamycin Orion ordineras till en patient med en benägenhet för sjukdomar i magtarmkanalen, särskilt kolit. Läkemedel som orsakar tarmblock bör undvikas.

Användning av klindamycin kan leda till överväxt av organismer som inte är klindamycinkänsliga, särskilt jäst.

Eftersom klindamycin inte diffunderas till cerebrospinalvätskan ska det inte användas vid behandling av hjärnhinneinflammation.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Clindamycin Orion 150 mg-kapslarna innehåller azorubin-färgämnet som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt administrerat klindamycin har visat sig ha neuromuskulära blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra ämnen som verkar på samma sätt. Därför ska försiktighet iakttas vid användning av klindamycin hos patienter som behandlas med sådana läkemedel.

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 och i en mindre grad genom CYP3A5. Den huvudsakliga metaboliten är klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-demetylklindamycin. Hämmare av CYP3A4 och CYP3A5 kan på detta sätt minska clearance av klindamycin, och inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance av klindamycin. Vid samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, ska en eventuellt försvagad effekt av klindamycin övervakas.

In vitro-undersökningar visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6, och det hämmar endast måttligt CYP3A4. På grund av detta är kliniskt väsentliga interaktioner mellan klindamycin och samtidigt använda läkemedel som metaboliseras genom dessa CYP-enzymerna osannolika.

K-vitaminantagonister

Förhöjda värden i blodkoagulationstester (PT/INR) och/eller blödning har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med klindamycin och K-vitaminantagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför ska koagulationsvärden hos patienter som behandlas med K-vitaminantagonister övervakas regelbundet.

Klindamycin Orion innehåller laktos och azorubin. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Azofärgämnet kan ge allergiska reaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I reproduktionstoxicitetsstudier där klindamycin gavs oralt och subkutant till råttor och kaniner, observerades nedsatt fertilitet och fosterskador endast med doser som var toxiska för modern. Reproduktionsstudier utförda på djur förutspår inte alltid effekten på människan.

Klindamycin passerar placentan. Efter upprepad administrering har klindamycinkoncentrationen i fostervattnet varit ca 30 % av koncentrationen mätt från moderns blod.

I kliniska studier på gravida kvinnor har systemiskt administrerat klindamycin under den andra och tredje graviditetstrimestern inte konstaterats öka frekvensen av medfödda missbildningar. Det finns inga tillräckliga välkontrollerade studier från den första graviditetstrimestern.

Klindamycin Orion ska inte användas under graviditet om den gravida patientens kliniska tillstånd inte kräver klindamycinbehandling.

Amning

Oralt och parenteralt administrerat klindamycin kan utsöndras i människans bröstmjolk i koncentrationer som kan påverka bakteriefloran i barnets magtarmkanal. Koncentrationerna rapporterade i bröstmjölken har varierat mellan 0,7–3,8 mikrog/ml. Klindamycin ska inte användas under amning på grund av eventuella allvarliga biverkningar riktade mot spädbarnet.

Fertilitet

I reproduktionsstudier utförda på råttor, där klindamycin administrerades oralt, har inga effekter på fertilitet eller parningsförmåga observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klindamycin Orion har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I följande tabell presenteras biverkningar som uppkommit i kliniska studier eller efter att läkemedlet kommit ut på marknaden enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna som observerats efter att läkemedlet kommit ut på marknaden är markerade med kursiv. Frekvenserna är: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Pseudomembranös kolit*#		<i>Clostridium difficile</i> -kolit*, vaginit*
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos*, leukopeni*, neutropeni*, trombocytopeni*, eosinofili
Immunsystemet			Anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet			Dysgeusi
Magtarmkanalen	Buksmärta, diarré	Illamående, kräkning	Sår i matstrupen*, esofagit*
Lever och gallvägar			Gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Makulopapulösa utslag, urtikaria	Toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, Stevens–Johnsons syndrom (SJS)*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, angioödem*, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, <i>erythema multiforme</i> , klåda, mässlingliknande utslag*
Undersökningar	Onormala resultat från leverfunktionstest		

* Biverkningar observerade efter marknadsintroduktion.

Se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Klindamycin saknar en specifik antidot. Behandling av överdosering är symptomatisk.

Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva vid avlägsnande av klindamycin från serumet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, antibakteriella medel för systemiskt bruk, linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar proteinsyntesen av bakterier. Det binder sig till ribosomens 50S-underenhet och har en effekt på både uppbyggnaden av ribosomen och translationsprocessen. Trots att klindamycininfosfat är en inaktiv förening *in vitro*, omvandlar en snabb hydrolys *in vivo* det till antibakteriskt aktivt klindamycin. Med vanliga doser är klindamycin bakteriostatiskt aktivt *in vitro*.

Klindamycin används i bl.a. följande infektioner:

- *Infektioner i de övre andningsvägarna*: t.ex. kronisk eller upprepad tonsillit, faryngit, bihåleinflammation, mellanöreinflammation och scharlakansfeber.
- *Infektioner i de nedre andningsvägarna*: t.ex. bakteriell bronkit, lunginflammation, empyem och lungabscess.
- *Svårbehandlade hud- och mjukdelsinfektioner*: t.ex. akne, furunkulos, cellulit, impetigo, bölder, sårinfektioner, rosfeber och paronyki.
- *Ben- och ledinflammationer*: t.ex. osteomyelit och septisk artrit.
- *Gynekologiska infektioner*: t.ex. endometrit, cellulit, bölder i äggledarna och äggstockarna, inflammation i äggledaren och infektioner vid livmoderhalsen samt inflammationssjukdomar vid bäckenområdet tillsammans med antibiotika som har en effekt på gramnegativa aeroba bakterier. Enligt observationer räcker behandling med enbart klindamycin vid behandling av svåra livmoderhalsinflammationer orsakade av *Chlamydia trachomatis* för att förstöra patogenen i fråga.
- *Intra-abdominala infektioner*: t.ex. bukhinneinflammation och böld i buken tillsammans med antibiotika som har en effekt på gramnegativa aeroba bakterier.

- *Sepsis och endokardit*: Användning av klindamycin vid vissa endokarditfall är motiverat då man med *in vitro*-studier påvisat att klindamycin med lämpliga serumkoncentrationer har en baktericid effekt på patogenen.
- *Tandinfektioner*: t.ex. böld i vävnaden bredvid tanden och periodontit.
- *Toxoplasmatisk encefalit hos en AIDS-patient*: Kombinationen av klindamycin och pyrimetamin har visat sig vara effektiv hos patienter som inte tål vanlig behandling.
- *Pneumocystis jiroveci hos en AIDS-patient*: Om patienten inte tål vanlig behandling eller inte har en tillräcklig respons kan primakin läggas till i klindamycinbehandlingen.

Farmakodynamiska effekter

Effekten är jämförbar med hur länge den aktiva substansens koncentration hålls högre (%T > MIC) än den lägsta koncentrationen som hämmar patogenen (minimum inhibitory concentration, MIC).

Resistens

Klindamycinresistens beror oftast antingen på en mutation på stället där antibiotika binder sig i rRNA, eller på metylering av 23S RNA-specifika nukleotider av ribosomens 50S-underenhet. Dessa förändringar kan orsaka korsresistens *in vitro* mot makrolider och streptogramin B (MLS_B-fenotyp). Ibland beror resistensen på förändringar i ribosomens proteiner. Makrolider kan inducera klindamycinresistens hos isolerade makrolidresistenta bakteriestammar. Inducerbar resistens kan påvisas med diskmetoden (diskdiffusionsmetoden) eller i odlingssubstrat. Resistensmekanismer som konstateras mer sällan är modifikation av antibiotika och aktiv efflux. Mellan klindamycin och lincomycin finns en fullständig korsresistens. Såsom med flera andra antibiotika, varierar frekvensen av klindamycinresistens enligt bakteriearten och det geografiska området. Frekvensen av klindamycinresistensen är större i meticillinresistenta stafylokockstammar och penicillinresistenta pneumokockstammar, än i organismer som är känsliga för dessa ämnen.

Antimikrobiell aktivitet

Klindamycin har konstaterats ha aktivitet *in vitro* mot de flesta isolerade stammarna av följande organismer:

Aeroba bakterier:

Grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga stammar)
 Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga stammar)
Streptococcus pneumoniae (penicillinkänsliga stammar)
 Betahemolytiska streptokocker (grupp A, B, C och G)
 Viridans-gruppens streptokocker

Corynebacterium spp.

Gramnegativa bakterier

Chlamydia trachomatis

Anaeroba bakterier:

Grampositiva bakterier

Actinomyces spp.
Clostridium spp. (förutom *Clostridium difficile*)
Eggerthella (*Eubacterium*) spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp. (*Fingoldia magna*, *Micromonas micros*)

Propionibacterium acnes

Gramnegativa bakterier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Svampar:

Pneumocystis jirovecii

Urdjur:

Toxoplasma gondii

Plasmodium falciparum

Brytpunkter

Hos vissa arter kan frekvensen av förvärvad resistens variera geografiskt och tidsmässigt. Den lokala resistenssituationen är bra att veta, särskilt om den behandlade infektionen är svår. När den lokala frekvensen av resistensen är sådan, att lämpligheten av läkemedlet är ifrågasatt i åtminstone några infektionstyper, ska man vid behov konsultera en expert. Särskilt i svåra infektioner eller då behandlingen misslyckas rekommenderas en mikrobiologisk diagnos för att verifiera patogenen och dess klindamycinkänslighet.

Resistensen för systemiskt administrerade antibiotika definieras vanligtvis enligt EUCAST-kommitténs (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tolkningskriterier för känslighet (brytpunkter).

EUCAST-brytningspunkterna finns i följande tabell:

Tabell 1. Tolkningskriterier för klindamycinkänslighet (EUCAST)

Organism	MIC-brytpunkter (mg/ml)		Brytpunkter för hämningszonens diameter (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C och G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
Viridans-gruppens streptokocker	0,5	0,5	19	19
Grampositiva anaeroba bakterier	4	4	NA	NA
Gramnegativa anaeroba bakterier	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^a Disken innehåller 2 mikrog klindamycin.
NA, not applicable = inte tillämplig; S, susceptible = känslig; R, resistant = resistent

I följande tabell finns EUCAST-definierade intervall för bestämning av MIC-värden och hämningszoner som används vid kvalitetssäkring.

Tabell 2. Godkända intervall i kvalitetssäkring (EUCAST) för validering av resultat för klindamycinkänslighetsprov

Stam som används i kvalitetssäkring	Intervall för den lägsta hämmande koncentrationen (MIC) (mikrog/ml)	Intervall för diskdiffusion (diametern av hämningszonen, mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23–29

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22–28
---	------------	-------

ATCC® är American Type Culture Collection-företagets registrerade varumärke.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Klindamycin absorberas snabbt oralt administrerat (den maximala koncentrationen i blodet nås på 45 minuter) och distribueras snabbt i kroppens vätskor, vävnader och benvävnad. Klindamycin absorberas nästan fullständigt (90 %), och samtidigt födointag ändrar inte märkbart serumkoncentrationen av läkemedlet. Med vanliga rekommenderade doser hålls koncentrationen högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för de flesta grampositiva mikrober i minst sex timmar. Den biologiska halveringstiden av klindamycin är 2,4 timmar.

Metabolism och eliminering

In vitro-studier med mikrosomer från människans lever och tarmar visade att klindamycin huvudsakligen oxideras via CYP3A4, och i mindre grad via CYP3A5, varvid klindamycinsulfoxid (huvudmetabolit) och N-demetylklindamycin (sekundär metabolit) bildas.

Största delen av klindamycin metaboliseras; under 10 % utsöndras oförändrat i urinen. Kända metaboliter av klindamycin är N-demetylklindamycin, klindamycinsulfoxid och N-demetylklindamycinsulfoxid. Klindamycin binder sig 90-procentigt till proteiner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet:

Inga långtidsstudier där klindamycinets karcinogenicitet skulle ha utvärderats har utförts med djur.

Mutagenitet:

Av genotoxicitetsprov har mikronukleustester och Ames salmonella-reversionstest utförts på råttor. Båda var negativa.

Fertilitetseffekter:

I fertilitetsstudier gavs maximalt 300 mg/kg/dygn oralt till råttor (ca 1,1 gånger större dos än den största rekommenderade dosen för en vuxen människa baserat på mg/m²). Med denna dos har inga effekter på fertiliteten eller reproduktionsförmågan upptäckts.

Den toxiska effekten av klindamycin på embryots och fostrets utveckling har undersökts genom oral administrering av klindamycin till råttor och genom subkutan administrering till råttor och kaniner. I dessa djurförsök upptäcktes utvecklingstoxicitet endast med doser som var toxiska för modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

150 mg kapsel, hård

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Magnesiumstearat

Talk

Kapselns skal:

Gelatin

Azorubin (E122)

Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

Bläck för kapsels kod:
Titandioxid (E171)
Propylenglykol (E1520)
Schellack
Vatten, renat
Etanol

300 mg kapsel, hård
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Talk

Kapsels skal:
Gelatin
Patentblått V (E131)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel är fysikaliskt oförenliga med klindamycinfosfat: ampicillin, natriumfenytoin, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat och magnesiumsulfat.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg kapsel, hård
PVC-/PE-/PVdC-/Al-blistarförpackning med 8, 16, 24, 40 kapslar (varje blister har 8 kapslar).
Polypropenburk med 100 kapslar, polyetenlock.

300 mg kapsel, hård
PVC-/PE-/PVdC-/Al-blistarförpackning med 4, 8, 16, 20, 24, 32, 40 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg kapsel, hård: 18310

300 mg kapsel, hård: 18923

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

150 mg kapsel, hård

Datum för det första godkännandet: 5.2.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 11.11.2008

300 mg kapsel, hård

Datum för det första godkännandet: 25.8.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 11.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.7.2020