

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 infektioissa 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 tuntiin tai jopa 12 tuntiin.

Annostus hemodialyysin yhteydessä

Klindamysiiniä ei voi poistaa verestä hemodialyysin avulla. Siksi lisäännoksen antaminen ennen hemodialyysiä 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 kolliittitapauksia on raportoitu Clindamycin Fresenius Kabi -injektioesteen annon aikana ja jopa kaksi tai kolme viikkoa sen jälkeen. Tällaista esiintyy todennäköisemmin iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille annetun rankan 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.

Akuuteista munuaisvaurioista, kuten akuutista munuaisten vajaatoiminnasta, on ilmoitettu harvoin. Munuaisten toiminnan seuranta on harkittava potilailla, joilla on aiemmin todettu munuaisten toimintahäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti munuaistoksisia lääkkeitä (ks. kohta 4.8).

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

Hypervirulentit *Clostridium difficile* -kannat aiheuttavat lisääntyneitä 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 metabolista 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 klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten vähentää klindamysiinin puhdistumaa, ja näiden isoentsyymien indusoijat saattavat lisätä klindamysiinin puhdistumaa. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien, 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 valmistelle altistunutta vastasyntyntä, 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.

Elinjärjestelmä	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)
Infektiot		antibioottiin liittyvä pseudomembranoottinen koliitti* [#]				<i>Clostridium difficile</i> -koliitti*, emätintulehdus*
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi*, neutropenia, trombositopenia*, leukopenia*, eosinofilia,				
Immuunijärjestelmä				lääkekuume, yliherkkyysoireyhtymä	anafylaktinen reaktio* [#]	anafylaktinen sokki*, anafylaktoidin reaktio, yliherkkyysoireyhtymä*
Hermosto			makuhäiriö, hermo- ja lihaskourastus			uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky
Sydän			sydän-keuhkopysähdys [§]			
Verisuonisto		tromboflebiitti	hypotensio [§]			
Ruoansulatuselimistö	ripuli, mahakipu, oksentelu, pahoinvointi					
Maksa ja sappi					ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattista keltaisuutta	keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudokset		makulopapulaarinen eksanteema, morbilliforminen		toksinen epidermaalinen nekrolyysi	ihottuma ja rakkuloiden muodostumi	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen

Elinjärjestelmä	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)
		eksanteema*, nokkosihottuma		(TEN)*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, Lyellin oireyhtymä, angioedeema, hilseilevä ihotulehdus* vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, vaginiitti	nen (yliherkkyysreaktio)	eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantemattinen pustuloosi (AGEP)*
Luusto, lihakset ja sidekudos					Moniniveltulehdus	
Munuaiset ja virtsatie						Akuutti munuaisvaurio [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			kipu, injektiokohdan märkäpesäke			injektiokohdan ärsytys*
Tutkimukset		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

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:

Systeemiset 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_B-resistenssi), jolloin klindamysiinin sitoutumisen affiniteetti ribosomiin vähenee huomattavasti.

Suurimmassa osassa metisilliinille resistentistä *S. aureus* (MRSA) -kannoista on havaittu konstitutiivista MLS_B-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_B-resistenttien mutaatioiden valikoitumiseen.

Klindamysiinin ja linkomysiinin, makrolidien (esim. atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin, roksitromysiinin, spiramysiinin) sekä streptogramiini B:n välillä on osoitettu konstitutiivisesti MLS_B-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> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptokokit A, B, C, G</i> ^{1,2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Viridans-ryhmän <i>streptokokit</i> ³	≤ 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

¹ 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”.

² Indusoitavan klindamysiiniresistenssin kliinistä merkitystä vaikea-asteisen *S. pyogenes* -infektion yhdistelmähoidossa ei tunneta.

³ 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 infektiota 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 epäonnistuessa suositellaan mikrobiologisen diagnoosin tekemistä ja taudinaiheuttajan varmistamista sekä lisäksi varmistamaan sen herkkyys klindamysiinille.

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

Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>

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

- Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavissa taulukkojen julkaisuajankohtana. Keskeinen kirjallisuus, vakiintunut tieteellinen kirjallisuus ja hoitosuosituksen oletettavat lajin olevan herkkä.
- § Useimpien isolaattien luontainen herkkyys viittaa kohtalaiseen resistenssiin.
- + Resistenssi ainakin alueellisesti yli 50 %.
- ^ Streptokokkilajien heterogeenisen ryhmän kollektiivinen nimi. Resistenssi saattaa vaihdella esiintyvän streptokokkilajin mukaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Klindamysiini johdokset eroavat toisistaan vain niiden imeytymisajankohtaan 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 keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa, 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 kudosaivaurioita), 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: ampicilliini, 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 Kestoaika

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 pakkauskoori (pakkauskoori)

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

20.10.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml injektionsvätska, lösning / koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter injektionsvätska / koncentrat till infusionsvätska innehåller klindamycininfosfat motsvarande 150 mg klindamycin.

En 2 ml ampull innehåller 300 mg klindamycin.

En 4 ml ampull innehåller 600 mg klindamycin.

En 6 ml ampull innehåller 900 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 9 mg bensylalkohol och 8,5 mg natrium per milliliter, motsvarande 0,43 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning / koncentrat till infusionsvätska, lösning

Läkemedlet är en klar och färglös eller en något gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av följande svåra infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för klindamycin (se avsnitt 5.1). Klindamycin kan användas som behandlingsalternativ vid aeroba infektioner när andra antibakteriella medel är ineffektiva eller är kontraindicerade (t.ex. vid penicillinallergi). Klindamycin kan övervägas som primär behandling vid anaeroba infektioner.

- Ben- och ledinflammationer orsakade av stafylokocker, t.ex. osteomyelit och septisk artrit.
- Kronisk sinusit orsakad av anaeroba mikroorganismer.
- Infektioner i nedre luftvägarna, såsom:
 - aspirationspneumoni, lungböld, nekrotiserande lunginflammation och empyem.Vid misstanke om lunginflammation orsakad av flera mikrober ska patientens läkemedelsbehandling kombineras med ett läkemedel som är tillräckligt effektivt mot gramnegativa bakterier för att täcka eventuella gramnegativa bakterier.
- Intraabdominella infektioner, såsom peritonit och bukabscess, där klindamycin används som primär behandling i kombination med ett antibiotikum som har god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- Infektioner i kvinnans bäcken och könsorgan, t.ex. infektioner i kvinnans inre könsorgan, endometrit, perivaginala infektioner, bölder i äggledarna och äggstockarna, inflammation i

äggladaren, cellulit i bäckenområdet, tillsammans med ett antibiotikum som har en god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.

- Hud- och mjukdelsinfektioner.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

- Behandling av svåra infektioner (t.ex. intraabdominella infektioner, infektioner i kvinnans bäcken eller andra svåra infektioner):
12–18 ml Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska per dag (motsvarande 1 800–2 700 mg klindamycin) uppdelat på 2–4 lika stora doser, vanligen i kombination med ett antibiotikum som har god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- Behandling av mindre komplicerade infektioner:
8–12 ml Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska per dag (motsvarande 1200–1800 mg klindamycin) uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Den maximala dagliga dosen till vuxna och ungdomar äldre än 12 år är vanligtvis 18 ml Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska (motsvarande 2 700 mg klindamycin) uppdelat i 2–4 lika stora doser. Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

En engångsdos på mer än 600 mg som intramuskulär injektion eller en timmes engångsinfusion på mer än 1,2 g rekommenderas inte.

Den första dosen kan alternativt ges som en snabb engångsinfusion följt av kontinuerlig intravenös infusion.

Pediatrika patienter

Barn (över en månad och upp till 12 år):

Allvarliga infektioner: 15–25 mg/kg/dag uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Svårare infektioner: 25–40 mg/kg/dag uppdelat på tre eller fyra lika stora doser. Vid svåra infektioner rekommenderas att minst 300 mg/dag ges till barn oberoende av kroppsvikt.

Äldre patienter:

Halveringstid, distributionsvolym, clearance och absorption för klindamycinfosfat förblir oförändrade med stigande ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Doseringsskraven för äldre påverkas inte enbart av åldern. Se avsnitt 4.4 för övriga faktorer som ska beaktas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Om patienten har medelsvår eller svår leversjukdom är halveringstiden för eliminering av klindamycin förlängd. I allmänhet behöver dosen inte minskas om Clindamycin Fresenius Kabi ges var 8:e timme. Koncentrationerna av klindamycin i plasma ska dock följas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Uppmätta koncentrationer kan visa att en minskning av dosen eller en förlängning av administreringsintervallet är nödvändig.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdom är halveringstiden för eliminering förlängd. Dosen behöver dock inte minskas om patienten har mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Koncentrationer i plasma ska dock följas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller hos patienter med anuri. Uppmätta

koncentrationer kan visa att en minskning av dosen eller en förlängning av administreringsintervallet till 8 timmar eller till och med 12 timmar är nödvändig.

Dosering vid hemodialys

Klindamycin kan inte avlägsnas från blodet genom hemodialys. Därför krävs ingen ytterligare dos före eller efter hemodialys.

Behandlingstid

Om en patient har eller misstänks ha en infektion med betahemolytiska streptokocker, ska behandlingen med Clindamycin Fresenius Kabi fortsätta i minst 10 dagar.

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol och får därför användas i högst 7 dagar till små barn (under 3 år) om inte längre behandling är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Clindamycin Fresenius Kabi ges som intramuskulär injektion eller som intravenös infusion.

Clindamycin Fresenius Kabi **måste** spädas före intravenös administrering och infusionen ska administreras under minst 10–60 minuter. Klindamycin-koncentrationen får inte överskrida 18 mg/ml.

Vid intramuskulär administrering ges Clindamycin Fresenius Kabi i utspädd form.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot klindamycin, linkomycin (parallergi förekommer) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska får endast användas för att behandla allvarliga infektioner. När användning av Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska övervägs ska läkaren beakta typen av infektion och vilken risk en eventuell diarré kan innebära, eftersom fall av kolit har rapporterats under behandling med Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska eller upp till två eller tre veckor efteråt. Detta förekommer mer sannolikt hos äldre patienter eller försvagade patienter som har genomgått en ansträngande behandling.

Svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive svåra hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått behandling med klindamycin. Om överkänslighet eller svåra hudreaktioner uppträder ska behandlingen med klindamycin avbrytas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med:

- nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).
- neuromuskulära störningar (t.ex. myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom)
- tidigare gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare kolit)
- atopisk sjukdom.

Svåra allergiska reaktioner kan inträffa redan efter den första administreringen. Om detta inträffar måste behandlingen med Clindamycin Fresenius Kabi omedelbart sättas ut och lämpliga akutåtgärder sättas in.

Snabb intravenös injektion kan orsaka allvarliga hjärtbiverkningar (se avsnitt 4.8) och ska undvikas.

Akut njurskada, inklusive akut njursvikt, har rapporterats i sällsynta fall. För patienter vars njurfunktion är nedsatt sedan tidigare eller som samtidigt tar nefrotoxiska läkemedel ska övervakning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.8).

Vid långtidsbehandling (längre än 10 dagar) och vid behandling av små barn yngre än ett år ska blodbilden, leverfunktionen och njurfunktionen kontrolleras regelbundet.

En långvarig och upprepad administrering av Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska kan leda till utveckling av superinfektioner och/eller kolonisation med resistenta patogener eller jäst i hud och slemhinnor.

I vissa fall kan klindamycin utgöra ett behandlingsalternativ för patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Inga fall av korsallergi har rapporterats mellan klindamycin och penicillin och baserat på strukturella skillnader mellan läkemedlen är korsallergi inte att förvänta. I enskilda fall har anafylaxi (överkänslighet) relaterad till klindamycin rapporterats hos patienter som tidigare varit allergiska mot penicillin. Detta ska beaktas när patienter med penicillinallergi behandlas med klindamycin.

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) har observerats med nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin och dess svårighetsgrad kan variera från lindrig diarré till dödlig kolit.

Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) och är den primära orsaken till antibiotikaassocierad kolit.

Hypervirulenta stammar av *Clostridium difficile* är förknippade med ökad sjuklighet och dödlighet eftersom dessa infektioner kan vara resistenta mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. Det är viktigt att överväga diagnosen *Clostridium difficile*-diarré hos patienter som får diarré efter att behandlingen med antibiotika påbörjats.

I dessa fall är en noggrann genomgång av anamnesen nödvändig eftersom *Clostridium difficile*-diarré kan förekomma upp till två månader efter behandling med antibakteriella medel.

Om antibiotikaassocierad diarré eller kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska ska inte ges till patienter med akut luftvägsinfektion orsakad av virus.

Clindamycin Fresenius Kabi är inte lämpligt för behandling av meningit, eftersom koncentrationen av antibiotika som uppnås i cerebrospinalvätskan är otillräcklig.

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol, som kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn (s.k. "gaspings syndrome"). Därför ska läkemedlet inte ges till nyfödda (upp till 4 veckors ålder) om inte vårdpersonalen rekommenderat detta.

Detta läkemedel får inte användas längre än en vecka till små barn (under 3 år) om inte vårdpersonalen rekommenderat detta.

Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (t.ex. metabolisk acidosis). Detta ska beaktas vid behandling av gravida och ammande kvinnor samt patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin K-antagonister

Förhöjda värden i koagulationstest (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister ska därför kontrolleras regelbundet genom laboratorietester.

Kombination av Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska med erytromycin ska undvikas när så är möjligt, eftersom en antagonistisk verkan på läkemedlets antibakteriella effekt har observerats *in vitro*.

Patogener kan uppvisa korsresistens mot klindamycin och linkomycin.

Clindamycin Fresenius Kabi injektionsvätska kan förstärka effekten av muskelavslappande medel på grund av sina neuromuskulärt blockerande egenskaper. Som en följd av detta kan oväntade livshotande biverkningar uppträda under operation.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5. Den huvudsakliga metaboliten är klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-demetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför minska clearance av klindamycin och inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance av klindamycin. Vid samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, ska patienten övervakas avseende försämrad effekt för klindamycin. *In vitro*-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6 och endast i måttlig utsträckning hämmar CYP3A4. Därför är kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymers osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

I en omfattande studie på gravida kvinnor, där man undersökte ca 650 nyfödda som exponerats för läkemedlet under den första trimestern, observerades ingen ökad missbildningsfrekvens. Trots detta finns dock otillräckliga data om säkerheten av klindamycin under graviditet.

Klindamycin passerar placentan. Det antas att koncentrationer med terapeutisk effekt kan nå fostret. När läkemedlet ges under graviditet ska fördelarna och riskerna noggrant övervägas.

Amning:

Klindamycin utsöndras i bröstmjölk. Möjligheten för sensibilisering, diarré och jästsvampinfektioner i slemhinnorna hos det ammande barnet kan därför inte uteslutas. När läkemedlet ges under amning ska fördelarna och riskerna noggrant övervägas.

Fertilitet:

Djurstudier har inte visat effekter på fertiliteten. Det finns inga data om effekterna av klindamycin på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, sömnhet och huvudvärk kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I enstaka fall har biverkningar (t.ex. anafylaktisk chock) observerats (se avsnitt 4.8) som leder till att patienten på grund av osäkra rörelser inte kan agera i trafiken eller använda maskiner eller arbeta utan lämpliga försiktighetsåtgärder.

4.8 Biverkningar

a) Tabell över biverkningar

I följande tabell presenteras biverkningar som förekommit i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion, uppdelade enligt organsystem och frekvens.

Frekvenserna anges enligt följande:

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)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	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)
Infektioner		antibiotikarelaterad pseudomembranös kolit*#				<i>Clostridium difficile</i> -kolit*, vaginit*
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos*, neutropeni, trombocytopeni*, leukopeni*, eosinofili				
Immunsystemet				läkemedelsfeber, överkänslighetsreaktion mot bensylalkohol (gaspingsyndrome)	anafylaktisk reaktion*.#	anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion, överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet			smakstörning, neuromuskulärt blockerande effekt			sömnighet, yrsel, huvudvärk
Hjärtat			hjärt-lungstillestånd§			
Blodkärl		tromboflebit	hypotension§			
Magtarmkanalen	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående					
Lever och gallvägar					övergående hepatit förknippad med kolestatisk gulsot	gulsot*
Hud och subkutan vävnad		makulopapulöst exantem, morbilliformiskt exantem*, urtikaria		toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, Lyells syndrom, angioödem,	utslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos

<u>Organsystem</u>	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, erythema multiforme, klåda, vaginit		(AGEP)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv					polyartrit	
Njurar och urinvägar						Akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssätället			smärta, abscess vid injektionsstället			irritation vid injektionsstället *
Undersökningar		onormalt leverfunktionstest				

* biverkning som observerats efter marknadsintroduktion

[#] se avsnitt 4.4

[§] Några fall har rapporterats efter intravenös injektion som administrerats för snabbt (se avsnitt 4.2).

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

Inga symtom på överdosering har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är ineffektiva. Ingen specifik antidot är känd. Eftersom Clindamycin Fresenius Kabi administreras intramuskulärt eller intravenöst är magsköljning inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Antibakteriella medel för systemiskt bruk; Linkosamider.

ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin binder till ribosomens 50S-subenhet och hämmar proteinsyntesen. Klindamycins verknings sätt är huvudsakligen bakteriostatiskt.

Farmakodynamisk effekt

Effekten beror främst på den tid då läkemedelskoncentrationen är högre än den lägsta hämmande koncentrationen (minimum inhibitory concentration, MIC) som fastställts för patogenen.

Resistensmekanism(er)

Klindamycinresistens kan bero på följande mekanismer:

Resistensen mot stafylokocker och streptokocker baseras ofta på metylgrupper som i ökande grad binds till 23S rRNA (s.k. konstitutiv MLS_B-resistens), vilket leder till en markant minskning av bindningsaffiniteten för klindamycin till ribosomen.

Majoriteten av meticillinresistant *S. aureus* (MRSA) uppvisar konstitutiv MLS_B-resistens och är därför resistent mot klindamycin. Infektioner som orsakas av makrolidresistenta stafylokocker ska inte behandlas med klindamycin, inte ens vid påvisad känslighet *in vitro*, eftersom behandling kan leda till urval av mutanter med konstitutiv MLS_B-resistens.

Stammar med konstitutiv MLS_B-resistens uppvisar fullständig korsresistens mellan klindamycin och linkomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) och streptogram B.

Gränsvärden

Klindamycintester har utförts med hjälp av sedvanliga spädningsserier. Följande MIC-värden har fastställts för känsliga och resistenta patogener:

EUCAST (version 6.0, giltig fr.o.m. 1.1.2016)

Kliniska gränsvärden

Patogen	Känslig	Resistent
Stafylokocker ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokocker A, B, C, G ^{1, 2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokocker tillhörande Viridans-gruppen ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Gramnegativa anaeroba arter	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Grampositiva anaeroba arter	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

¹ Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses rapporteras mikroben som känslig. Om antagonistisk verkan ses ska mikroben rapporteras som resistent och en kommentar ska övervägas att tillsättas i rapporten: "Klindamycin kan även i fortsättningen användas för kortvarig behandling av lindrigare hud- och mjukdelsinfektioner, eftersom det inte är sannolikt att väsentlig resistens kommer att utvecklas under sådan behandling."

² Den kliniska betydelsen av inducerbar klindamycinresistens vid kombinationsbehandling av svår *S. pyogenes*-infektion är inte känd.

³ Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses rapporteras mikroben som känslig. Om antagonistisk verkan ses rapporteras mikroben som resistent.

Prevalens av förvärvad resistens

Hos vissa arter kan prevalensen av förvärvad resistens variera geografiskt och tidsmässigt. Lokal information om resistens är därför önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska experter tillfrågas när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan med läkemedlet kan ifrågasättas, åtminstone för vissa typer av infektioner. Särskilt vid svåra infektioner eller då behandlingen misslyckats rekommenderas en mikrobiologisk diagnos för att verifiera patogenen och dess känslighet för klindamycin.

Generellt känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokocker tillhörande Viridans-gruppen [^]
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides</i> spp. [°] (utom <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
<i>Övriga mikroorganismer</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺

<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>

Naturligt resistent organismer
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
Enterokocker
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Övriga mikroorganismer
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Inga uppdaterade uppgifter fanns tillgängliga vid tidpunkten för publicerandet av tabellerna. Baserat på central litteratur, etablerad vetenskaplig litteratur och vårdrekommendationer antas arten vara känslig.

§ De flesta isolat har en naturlig känslighet som tyder på intermediär resistens.

+ Åtminstone ett område där förekomsten av resistens är högre än 50 %

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Förekomsten av resistens kan variera beroende på streptokockarter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Klindamycinderivatet skiljer sig endast fram till absorption och spjälkning av estrarna. Därefter förekommer klindamycin i kroppen som fri bas (aktiv form). Dessa estrar måste betraktas som prodrugs.

Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral användning. Tre timmar efter en 300 mg intramuskulär injektion är den maximala koncentrationen i serum ca 6 µg/ml. En timme efter en 300 mg intravenös injektion är den genomsnittliga koncentrationen i serum ca 4–6 µg/ml.

Distribution

Graden av bindning av klindamycin till plasmaproteiner är koncentrationsberoende och i det terapeutiska intervallet är den 40–94 %.

Klindamycin distribueras effektivt till vävnader, passerar placentabarriären och passerar i bröstmjölk. Diffusion till det subaraknoidala rummet är otillräcklig vid hjärnhinneinflammation. Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, peritonealvätska, pleuravätska, upphostningar och var. Följande samtidiga serumkoncentrationer av den aktiva substansen har rapporterats: i benvävnad 40 % (20–75 %), i synovialvätska 50 %, i peritonealvätska 50 %, i pleuravätska 50–90 %, i upphostningar 30–75 % och i var 30 %.

Metabolism

Klindamycin metaboliseras främst i levern.

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 (mindre metabolit) bildas.

Halveringstiden för klindamycin i serum är cirka 3 timmar hos vuxna och cirka 2 timmar hos barn. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och måttligt till svårt nedsatt leverfunktion förlängs halveringstiden.

En del metaboliter är mikrobiologiskt aktiva (N-demetyl och sulfoxid). Läkemedel som inducerar leverenzymen minskar den genomsnittliga retentionstiden för klindamycin i kroppen.

Eliminering

2/3 av klindamycindosen utsöndras i feces och 1/3 utsöndras i urinen. Mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen.

Klindamycin kan inte avlägsnas från blodet genom dialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Symtom på förgiftning är minskad aktivitet hos djur och kramper.

Efter upprepade (intramuskulära) doser av klindamycin till hundar rapporterades en ökning av ASAT och ALAT och även en lätt ökning av levervikten men inga morfologiska förändringar dokumenterades. Långvarig administrering av klindamycin till hundar skadade magslemhinnan och gallblåsan.

Lokala reaktioner vid injektionsstället (inflammationer, blödningar och vävnadsskada) observerades efter intramuskulär och subkutan administrering men koncentrationen av den använda lösningen var avsevärt högre än den maximala terapeutiska koncentrationen.

Mutagenicitet och tumörframkallande potential

Klindamycin uppvisade inga mutagena effekter i *in vitro*- och *in vivo*-studier. Inga långtidsstudier har utförts på djur för bedömning av tumörframkallande potential av klindamycin.

Reproduktionstoxicitet

Klindamycinstudier på råttor och mus visade inte några tecken på nedsatt fertilitet eller effekter på fostret/fostertoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande aktiva substanser är fysikaliskt oförenliga med Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml injektionsvätska: ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat, ciprofloxacin, magnesiumsulfat, ceftriaxonatrium, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid och ranitidinhydroklorid. Lösningar av klindamycinsalter har ett lågt pH-värde, vilket innebär att basiska preparat eller läkemedel som inte är stabila vid låga pH-värden kan antas vara oförenliga.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad:
18 månader.

Efter utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats vara 48 timmar vid 25 °C efter blandning med 0,9 % natriumkloridlösning, Ringers laktatlösning och 5 % glukoslösning (standardlösning). Ur mikrobiologisk synvinkel ska utspädd produkt användas genast. Om produkten inte används genast är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och utspädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I klar glasampull.

2 ml:
Förpackningsstorlekar: 5 eller 10 ampuller

4 ml:
Förpackningsstorlekar: 5 eller 10 ampuller

6 ml:
Förpackningsstorlekar: 5 eller 10 ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Clindamycin Fresenius Kabi ska spädas före intravenös administrering (högst 18 mg klindamycin per ml) och ges som infusion under minst 10–60 minuter (högst 30 mg/min). Det får aldrig injiceras intravenöst som bolusinjektion.

<u>Dos:</u>	<u>Spädningsvätska:</u>	<u>Minsta infusionstid:</u>
300 mg	50 ml	10 minuter
600 mg	50 ml	20 minuter
900 mg	50–100 ml	30 minuter
1 200 mg	100 ml	60 minuter

Clindamycin Fresenius Kabi kan spädas ut med 0,9 % natriumkloridlösning, 5 % glukoslösning eller Ringers laktatlösning.

Produkten ges intramuskulärt om det av någon anledning inte kan ges som intravenös infusion.

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning och efter spädning. Använd inte Clindamycin Fresenius Kabi om du ser partiklar eller om lösningen är kraftigt färgad. Använd endast om lösningen är klar och utan synliga partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
S-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24305

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.4.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 19.1.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2021