

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Kalceks 150 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 150 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Yksi 2 ml:n ampulli liuosta sisältää 300 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Yksi 4 ml:n ampulli liuosta sisältää 600 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml liuosta sisältää 6,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf.).

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 5,5–7,0.

Liuoksen osmolaliteetti on 700–830 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Kalceks 150 mg/ml injektio-/infuusioneste on tarkoitettu seuraavien klindamysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon aikuisille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- luu- ja nivelinfektiot
- anaerobisten mikrobien aiheuttama krooninen sivuontelotulehdus
- alahengitysteiden infektiot
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- lantion ja naisten sukupuolielinten infektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Clindamycin Kalceks -valmistetta voidaan käyttää ennaltaehkäisyyn leikkauksen yhteydessä, jos kyseessä on beetalaktaamiallergia.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa on määritettävä infektion vaikeusasteen, potilaan tilan sekä taudinaiheuttajamikrobin herkkyyden mukaan. Paikalliset suositukset on huomioitava.

Annostus

Aikuiset

Lihakseen tai laskimoon anto: 1 200–2 700 mg/vrk jaettuna 2–4 annokseen.

Tavanomainen annos vatsansisäisissä infektioissa, naisten lantion alueen infektioissa tai muissa vaikeissa infektioissa on 2 400–2 700 mg vuorokaudessa laskimoon tai lihakseen kahtena, kolmena tai neljänä samansuuruisena annoksena (ylittämättä kerta-annoksen suositeltua ylärajaa, joka on 1 200 mg laskimoon annettaessa ja 600 mg lihakseen annettaessa).

Vähemmän komplisoituneissa infektioissa, joiden aiheuttajamikrobit ovat herkempiä ja saattavat reagoida pienempiin annoksiin, annos on 1 200–1 800 mg vuorokaudessa laskimoon tai lihakseen kolmena tai neljänä samansuuruisena annoksena.

Henkeä uhkaavissa infektioissa laskimoon annettava annos voidaan nostaa 4 800 mg:aan vuorokaudessa.

Ennaltaehkäisy leikkauksissa

Annostus on määritettävä kirurgisen toimenpiteen tyyppin ja keston mukaan.

Tavanomainen annos on 600–900 mg laskimoon 4–8 tunnin välein toimenpiteen päättymiseen asti.

Pediatriset potilaat

Yli 1 kuukauden – 12 vuoden ikäiset lapset

20–40 mg/kg vuorokaudessa laskimoon tai lihakseen kolmena tai neljänä samansuuruisena annoksena (ks. kohta 4.4).

Lapsille annettava klindamysiiniannos on laskettava kokonaispainon perusteella riippumatta mahdollisesta lihavuudesta (ks. kohta 5.2). Vaikeiden infektioiden yhteydessä suositellaan, että lapsille annetaan vähintään annos 300 mg/vrk painosta riippumatta. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää suurinta aikuisille suositeltua vuorokausiannosta.

Yli 12 vuoden ikäiset nuoret

Yli 12 vuoden ikäisille nuorille suositellaan samansuuruisia annoksia kuin aikuisille, mahdolliset maksan toiminnan perusteella tehtävät annosmuutokset huomioiden. Alipainoisten 12–18-vuotiaiden nuorten tapauksessa ei suositella annoksen 40 mg/kg/vrk ylittämistä. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää suurinta aikuisille suositeltua vuorokausiannosta.

Alle 1 kuukauden ikäiset lapset

Clindamycin Kalceks -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, joiden maksan ja munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Kumuloituminen on kuitenkin harvinaista, kun klindamysiiniä annetaan 8 tunnin välein. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa seurata maksan toimintaa ja potilaan tilanteen kehittymistä, ja klindamysiinin plasmapitoisuuden seuranta suositellaan mahdollisuuksien mukaan. Annosta tai antoväliä on tarvittaessa muutettava tulosten perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa ja potilaan tilanteen kehittymistä.

Klindamysiiniä ei voi poistaa hemodialyysillä. Näin ollen lisäannoksen antaminen ennen hemodialyysia tai sen jälkeen ei ole tarpeen.

Antotapa

Injektiona lihakseen (i.m.) tai infuusiona laskimoon (i.v.).

Lihakseen annettaessa Clindamycin Kalceksia on käytettävä laimentamattomana. Yli 600 mg:n kerta-annoksen antoa lihakseen ei suositella.

Lihakseen anto on aiheellista silloin, kun infuusio laskimoon ei ole mahdollinen mistä tahansa syystä.

Laskimoon annettaessa Clindamycin Kalceks on laimennettava ennen antoa ja annettava vähintään 10–60 minuutin kestoisena infuusiona. Klindamysiinin pitoisuus infuusioliuoksessa ei saa olla suurempi kuin 18 mg/ml, eikä infuusion nopeus saa olla suurempi kuin 30 mg/min.

Klindamysiinifosfaattia **ei saa koskaan antaa bolusinjektiona laskimoon** (voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, ks. kohta 4.8). On suositeltavaa, ettei laskimoon yhden tunnin aikana infusoitava määrä ylitä 1 200 mg:aa.

Taulukko 1 Tavanomaiset infuusionopeudet

Annos	Laimentimen määrä	Klindamysiinin pitoisuus	Infuusion minimikesto
300 mg	50 ml	6 mg/ml	10 minuuttia
600 mg	50 ml	12 mg/ml	20 minuuttia
900 mg	50–100 ml	9–18 mg/ml	30 minuuttia
1 200 mg	100 ml	12 mg/ml	40 minuuttia

Yhteensopivat laimentimet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Vaikeita yliherkkyysreaktioita voi esiintyä ensimmäisenkin annon jälkeen. Yliherkkyysreaktion tapauksessa klindamysiinihoito on lopetettava heti ja potilaalle on annettava asianmukaista ensihoitoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Tietyissä tilanteissa klindamysiiniä voidaan käyttää vaihtoehtoisena hoitona potilaille, jotka ovat allergisia (yliherkkiä) penisilliineille. Klindamysiinin ja penisilliinin välillä ei ole raportoitu ristiallergiaa, eikä sitä myöskään odoteta syntyvän aineiden välisten rakenteellisten erojen vuoksi. Yksittäistapauksia, joissa ennestään penisilliiniallerginen henkilö on saanut anafylaktisen reaktion (yliherkkyysreaktion) klindamysiinille, on kuitenkin raportoitu. Tämä on huomioitava annettaessa klindamysiinihoitoa penisilliiniallergisille potilaille.

Vaikeat ihohaittavaikutukset

Klindamysiiniä saavilla potilailla on raportoitu vaikeita ihohaittavaikutuksia, kuten yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtavia. Näitä voi esiintyä ensimmäisenkin annon jälkeen. Vaikeiden ihoreaktioiden merkkejä ja oireita havaittaessa klindamysiinihoito on lopetettava heti ja potilaalle on annettava asianmukaista ensihoitoa. Klindamysiinihoitoa ei saa aloittaa myöhemmin uudelleen potilaille, joille on ilmaantunut vaikea reaktio, kuten DRESS, SJS, TEN tai AGEP (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Bakteerilääkehoito muuttaa koolonin normaalia flooraa, mikä aiheuttaa *Clostridioides difficile* -bakteerin liikakasvua. Ilmiötä on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytössä. *C. difficile* tuottaa A- ja B-toksiineja, jotka ovat osaltaan *C. difficile* -ripulin taustalla sekä pääasiallinen syy antibiootikoliittiin.

C. difficile -ripulin mahdollisuus on huomioitava potilailla, joilla esiintyy ripulia bakteerilääkkeiden annon jälkeen. Tällainen ripuli voi edetä koliitiksi, mukaan lukien pseudomembranoottiseksi koliitiksi (ks. kohta 4.8), jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä kuolemaan johtavaan. Jos potilaalla on epäilty tai vahvistettu antibiootitripuli tai antibiootikoliitti, käynnissä oleva bakteerilääkehoito, myös klindamysiinillä, on lopetettava ja asianmukaiset hoitotoimenpiteet aloitettava välittömästi. Peristaltiikkaa vähentävät lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia tässä tilanteessa.

Klindamysiinihoitoon on yhdistetty hoidon ja sen jälkeisten 2–3 viikon aikana esiintyvää pseudomembranoottista koliittia, joka saattaa johtaa kuolemaan ja johon liittyy vaikeaa, pitkään jatkuvaa ripulia. Klindamysiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on taipumus maha-suolikanavan sairauksiin, etenkin koliittiin. Antibiootikoliitti ja antibiootitripuli ovat yleisempiä ja vaikeampia heikkokuntoisilla ja/tai iäkkäillä (> 60-vuotiailla) potilailla.

Neuromuskulaarisen transmission häiriöt

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hermo-lihasliitoksen sairauksia (esim. myasthenia gravis tai Parkinsonin tauti), sillä klindamysiinihoitoon on yhdistetty hermo-lihasliitoksen salpautumista ja hermo-lihasliitoksen salpauksen pidentymistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Klindamysiinin on osoitettu estävän nikotiinisia asetyylikoliinireseptoreita *in vitro*.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Pitkäaikaisessa hoidossa maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti. Eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sekä keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). 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).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Klindamysiinin käyttö saattaa johtaa myös resistenttien eliöiden, etenkin hiivojen, liikakasvuun.

Diffundoituminen aivo-selkäydinnesteeseen

Koska klindamysiini ei diffundoitu riittävän hyvin aivo-selkäydinnesteeseen, sitä ei pidä käyttää aivokalvotulehduksen hoitoon.

Muut

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on atooppisia sairauksia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,5 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,33 %:a WHO:n suosittelusta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Klindamysiini saattaa voimistaa hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutusta. Siksi sitä on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat tällaisia lääkkeitä.

K-vitamiiniantagonistit

Hyytymiskokeiden (protrombiiniaika/INR) tulosten nousua ja/tai verenvuotoa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa klindamysiinillä ja K-vitamiiniantagonisteilla (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni). Hyytymiskokeita on siksi tehtävä säännöllisesti potilaille, jotka saavat hoitoa K-vitamiiniantagonisteilla.

Muut bakteerilääkkeet

Klindamysiinin ja erytromysiinin on osoitettu antagonisoivan toisiaan *in vitro*. Antagonismin mahdollisen kliinisen merkittävyyden vuoksi näitä kahta lääkettä ei pidä antaa samanaikaisesti.

CYP-entsyymien estäjät ja indusoijat

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä klindamysiinisulfoksidiksi (päämetaboliitti) ja N-desmetyyliklindamysiiniksi (vähäinen metaboliitti). Näin ollen CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat vähentää klindamysiinin puhdistumaa. CYP3A4:n ja CYP3A5:n indusoijat saattavat lisätä klindamysiinin puhdistumaa. Potilaita on seurattava heikentyneen hoitotehon varalta, jos klindamysiiniä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden, kuten rifampisiinin, kanssa.

In vitro -tutkimusten mukaan klindamysiini ei estä entsyymejä CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ja CYP2D6 ja on vain kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klindamysiinin ja näiden CYP-entsyymien metaboloimien lääkkeiden välillä ovat siten epätodennäköisiä samanaikaisessa annossa.

Immunosuppressantit

Klindamysiini voi vaikuttaa siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksiin veressä. Seerumin siklosporiini/takrolimuusipitoisuuksien seuranta klindamysiinihoidon aikana suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinisissä tutkimuksissa klindamysiinin systeemiseen antoon raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei liittynyt synnynnäisten poikkeavuuksien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Asianmukaisiin, hyvin kontrolloituihin tutkimuksiin perustuvaa tietoa käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei ole olemassa. Klindamysiini läpäisee istukan ihmisillä. Klindamysiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on täysin välttämätöntä.

Imetys

Klindamysiiniä on systeemisen annon jälkeen havaittu ihmisten äidinmaidossa pitoisuuksina < 0,5–3,8 µg/ml. Klindamysiini voi vaikuttaa haitallisesti imetettävän vauvan suolistoflooraan ja aiheuttaa oireita, kuten ripulia, ulosteen verisyyttä tai ihottumaa. Klindamysiinin käyttö ei ole suositeltavaa imetyksen aikana. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai valitaanko jokin toinen hoitovaihtoehto, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja äidin kliininen klindamysiinin tarve.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Klindamysiinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 2 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, joista tavallisim on ripuli. Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia esiintyy noin 8 %:lla potilaista.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Pseudo-membranoottinen koliitti*#				<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti*#, emätininfektio*
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Granulosytopenia			Agranulosytoosi*, neutropenia*, trombositopenia*, leukopenia*, trombositopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä			Angioedeema		Anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*#, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*+
Hermosto		Dysgeusia, hermo-lihasliitoksen salpautuminen			Hajuaistin muutokset
Sydän		Sydämen- ja hengityksen-pysähdys§			
Verisuonisto	Tromboflebiitti****	Hypotensio§			
Ruoansulatus-elimistö	Suun limakalvon tulehdus, ripuli**	Vatsakipu, ruokatorvitulehdus, pahoinvointi, oksentelu		Dyspepsia	
Maksa ja sappi					Ikterus*
Iho ja ihonalainen kudos	Makulopapulaarinen ihottuma	Nokkosihottuma, erythema multiforme, kutina			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*#, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*#, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*#, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*#, hilseilevä ihottuma*, rakkulainen ihottuma*, tuhkarokkomainen ihottuma*
Munuaiset ja virtsatie					Akuutti munuaisvaurio#

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kovettuma***	Injektiokohdan kipu, injektiokohdan steriili absessi***			Injektiokohdan ärsytys*
Tutkimukset	Poikkeavat arvot maksan toimintakokeessa, suurentuneet seerumin transaminaasiarvot				

- * Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittavaikutuksia.
- ** Usein vaikeusasteeltaan lieviä ja usein korjautuvia hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä haittavaikutukset ovat antotavasta ja annoksesta riippuvaisia.
- *** Saattaa esiintyä paikallisesti injektiona lihakseen annon jälkeen.
- **** Laskimoon annon jälkeen.
- + Nopean injektiona laskimoon annon jälkeen saattaa esiintyä yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät kasvojen punoituksena tai pahoinvointina.
- # Ks. kohta 4.4.
- § Liian nopean laskimoon annon jälkeen on raportoitu sydämen- ja hengityksenpysähdystä ja hypotensiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Yliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Klindamysiiniä ei voi poistaa seerumista hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, linkosamidit, ATC-koodi: J01FF01

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä. Se sitoutuu bakteerien ribosomien 50S-alayksikköön ja vaikuttaa sekä proteiinisynteesiin että translaatioprosessiin ribosomeissa. Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, nopea hydrolysoituminen *in vivo* muuntaa sen antibakteerisesti vaikuttavaksi klindamysiiniksi. Klindamysiinillä on bakteriostaattinen vaikutus *in vitro* tavanomaisilla annoksilla.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teho on suhteessa lääkeaineen vapaan fraktion pitoisuus-aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan, joka ylittää pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden (MIC) (fAUC/MIC).

Resistenssimekanismi

Resistenssi klindamysiinille johtuu useimmiten rRNA:n mutaatioista antibioottien sitoutumiskohdassa tai tiettyjen ribosomien 50S-alayksikön 23S RNA -molekyylissä olevien nukleotidien metylaatiosta. Nämä muunnokset voivat aiheuttaa ristiresistenssiä makrolideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi) *in vitro*. Resistenssi johtuu joskus muutoksista ribosomien proteiineissa. Makrolidit voivat mahdollisesti saada aikaan klindamysiiniresistenssiä makrolidiresistenteissä bakteeri-isolaateissa.

Aikaansaatu resistenssi voidaan osoittaa kiekkomenetelmällä (D-zone-testi) tai liemessä.

Harvinaisempia resistenssimekanismeja ovat antibiootin muuntaminen ja aktiivinen ulospumppaus.

Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Monien muiden antibioottien tavoin resistenssin ilmaantuvuus vaihtelee eri bakteerilajien ja maantieteellisten alueiden välillä.

Klindamysiiniresistenssin ilmaantuvuus on suurempi metisilliiniresistenteissä stafylokokki-isolaateissa ja penisilliiniresistenteissä pneumokokki-isolaateissa kuin näille antibiooteille herkkien eliöiden isolaateissa.

Suurin osa metisilliiniresistenteistä *S. aureus* (MRSA) -bakteereista on konstitutiivisesti MLS_B-resistentejä ja siten resistentejä klindamysiinille. Makrolideille resistenttien stafylokokkien aiheuttamia infektioita ei pidä hoitaa klindamysiinillä, vaikka herkkyys olisi vahvistettu *in vitro*, sillä hoito voi johtaa konstitutiivisesti MLS_B-resistenttien mutanttien valikoitumiseen.

Konstitutiivisesti MLS_B-resistentit kannat ovat täydellisen ristiresistentejä klindamysiinille ja linkomysiinille, makrolideille (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini, spiramysiini) sekä B-ryhmän streptogramiineille.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikroiläikeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikroiläikeherkkyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle klindamysiinille, ja ne luetellaan täällä:

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

Hankitun resistenssin esiintyvyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa.

Asiantuntija-apua on pyydettävä tarvittaessa, mikäli paikallinen resistenssitilanne tekee lääkeaineen hyödyistä kyseenalaisen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Etenkin vaikeissa infektioissa tai hoidon epäonnistuessa mikrobiologinen diagnoosi eli patogeenin ja sen klindamysiinierkkyyden vahvistaminen on suositeltavaa.

Yleisesti herkät lajit

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät ja metisilliinille herkät koagulaasinegatiiviset stafylokokit)

Streptococcus, ryhmät A, B, C ja G

Streptococcus pneumoniae (metisilliinille herkät isolaatit)

Streptococcus pyogenes

Viridans-ryhmän streptokokit

Anaerobiset grampositiiviset mikrobit

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Actinomyces israelii

Cutibacterium acnes

Peptoniphilus spp.¹

Propionibacterium spp.¹

Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Fusobacterium spp. (paitsi *F. varium*)

Prevotella spp.

Veillonella spp.¹

Muut mikrobit

Chlamydia trachomatis

Gardnerella vaginalis

*Chlamydophila pneumoniae*¹

*Mycoplasma hominis*¹

¹ Ajantasaista tietoja ei ollut saatavilla luettelon julkaisuhetkenä. Herkkyys on arvioitu ensisijaisen kirjallisuuden, tieteellisen standardikirjallisuuden ja hoitosuosituksen perusteella.

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentit)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Corynebacterium spp.

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Moraxella catarrhalis

Anaerobiset grampositiiviset mikrobit

Clostridioides difficile

Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Bacteroides spp.

Luontaisesti resistentit mikrobit

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Muut mikrobit

Ureaplasma urealyticum

Mycoplasma pneumoniae

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Injektiona lihakseen annetun 600 mg:n klindamysiinifosfaattiannoksen jälkeinen klindamysiinin huippupitoisuus seerumissa vaihtelee välillä 5–10 µg/ml, ja se saavutetaan 1–4 tunnin kuluessa annosta. Infuusiona laskimoon annettujen annosten huippupitoisuus seerumissa saavutetaan infuusion lopussa. Huippupitoisuus 10 minuutin infuusiona annetun 300 mg:n annoksen jälkeen on 7 µg/ml ja 20 minuutissa annetun 600 mg:n annoksen jälkeen 10 µg/ml.

Klindamysiinin pitoisuus seerumissa voidaan pitää useimpien herkkien mikrobiten *in vitro* -MIC-arvon yläpuolella antamalla klindamysiinifosfaattia aikuisille 8–12 tunnin välein ja yli 3-vuotiaille lapsille

6–8 tunnin välein infuusiona laskimoon. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmannen annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutuminen 40–94-prosenttista. Klindamysiini tunkeutuu helposti useimpiin ruumiinnesteisiin ja kudoksiin (mukaan lukien luukudokseen) ja on siten vaihtoehto vaikeasti saavutettavien infektiopesäkkeiden hoidossa, esim. pehmytkudosinfektioissa sekä akuutissa ja kroonisessa osteomyeliitissä. Noin 40 % (20–75 %) pitoisuudesta seerumissa saavutetaan luukudoksessa, 50–100 % äidinmaidossa, 50 % nivelnesteessä, 30–75 % limassa, 50 % peritoneaalineesteessä, 40 % sikiön veressä, 30 % märkäeritteessä ja 50–90 % pleuranesteessä. Klindamysiini ei kuitenkaan tunkeudu aivo-selkäydinesteeseen, ei edes aivokalvotulehduksissa. Pitoisuus lapsivedessä oli useiden annosten jälkeen noin 30 % pitoisuudesta äidin veressä.

Biotransformaatio

Ihmisen maksan ja suoliston mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella klindamysiini metaboloituu hapettamalla pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisessä määrin CYP3A5:n välityksellä klindamysiinisulfoksidiksi (päämetaboliitti) ja N-desmetyyliklindamysiiniksi (vähäinen metaboliitti). Klindamysiinin puoliintumisaika plasmassa on 2,4 tuntia. Puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sekä keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Eliminaatio

Parenteraalisen annon jälkeen noin 15 % annoksesta erittyy virtsaan. Eliminoituminen tapahtuu pääasiassa sapen ja ulosteen kautta biologisesti inaktiivisina metaboliitteina. Klindamysiiniä ei voi poistaa seerumista hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Klindamysiinin pitoisuus seerumissa suurenee lineaarisesti suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

Lihavat 2 – < 18-vuotiaat pediatriiset potilaat ja lihavat 18–20-vuotiaat aikuiset

Farmakokineettiset tutkimukset lihavilla pediatriisilla potilailla (2 – < 18 vuotta) ja lihavilla 18–20-vuotiailla aikuisilla osoittavat klindamysiinin puhdistuman ja jakautumistilavuuden olevan samankaltaisia lihavilla ja normaalipainoisilla potilailla kokonaispainoon suhteutettuna.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tutkimukset iäkkäillä (61–79-vuotiailla) ja nuoremmilla (18–39-vuotiailla) tutkittavilla osoittavat, ettei pelkkä ikä vaikuta klindamysiinin farmakokinetiikkaan (puhdistumaan, eliminaation puoliintumisaikaan, jakautumistilavuuteen ja AUC-arvoon klindamysiinin laskimoon annon jälkeen).

Munuaisten vajaatoiminta

Klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on hieman pidentynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia karsinogeenisuutta koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty.

Mutageenisuus

Genotoksisuutta arvioitiin rottien soluilla tehdyllä mikrotumatestillä ja salmonellabakteereilla tehdyllä Amesin testillä. Kummankin testin tulokset olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Alkion ja sikiön kehitystä koskeissa tutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin suun kautta rotille ja ihon alle rotille ja kaniineille, kehitystoksisuutta havaittiin ainoastaan emolle myrkyllisillä annoksilla. Eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten perusteella ei aina voida ennustaa vaikutusta ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Seuraavat lääkeaineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinifosfaatin kanssa: ampicilliini, fenytoiinatrium, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti, magnesiumsulfaatti, keftriaksoninatrium, siprofloksasiini, idarubisiinihydrokloridi ja ranitidiinihydrokloridi.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

Kesto aika ampullin avaamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä heti.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:n sekä 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

2 ml tai 4 ml liuosta värittömässä OPC-lasiampullissa.
Yksi pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 ampullia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt osa.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Älä käytä, jos huomaat näkyviä muutoksia valmisteen ulkonäössä (esim. hiukkasia). Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

Liuos voidaan laimentaa seuraavilla:

- 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuos
- 50 mg/ml:n (5 %) glukoosiliuos

Klindamysiinin pitoisuus infuusionesteessä saa olla enintään 18 mg/ml. Ks. kohdasta 4.2 suositukset lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Kalceks 150 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 150 mg klindamycin (som klindamycinfosfat).

Varje ampull à 2 ml lösning innehåller 300 mg klindamycin (som klindamycinfosfat).

Varje ampull à 4 ml lösning innehåller 600 mg klindamycin (som klindamycinfosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 6,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).

Klar färglös till nästan färglös lösning fri från synliga partiklar.

Lösningens pH är 5,5-7,0.

Osmolalitet: 700-830 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Kalceks 150 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av klindamycinkänsliga mikroorganismer hos vuxna och barn från 1 månads ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- skelett- och ledinfektioner
- kronisk bihåleinflammation orsakad av anaeroba mikroorganismer
- infektioner i nedre luftvägarna
- komplicerade intraabdominella infektioner
- bäckeninfektioner och genitala infektioner hos kvinnor
- komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner.

Clindamycin Kalceks kan användas för profylax vid kirurgi vid allergi mot betalaktamer.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering och administreringsätt ska fastställas utifrån infektionens svårighetsgrad, patientens tillstånd och känsligheten hos mikroorganismen som orsakar sjukdomen. Hänsyn bör tas till lokala riktlinjer.

Dosering

Vuxna

Intramuskulär eller intravenös administrering: 1 200-2 700 mg/dag uppdelat på 2-4 doser.

Vanlig dos för behandling av intraabdominella infektioner, bäckeninfektioner hos kvinnor eller andra allvarliga infektioner är 2 400-2 700 mg dagligen i.v. eller i.m. uppdelat på två, tre eller fyra lika stora doser (utan att överskrida den högsta rekommenderade enstaka dosen på 1 200 mg i.v. eller 600 mg i.v.).

För behandling av mindre komplicerade infektioner orsakade av känsligare mikroorganismer som kanske svarar på lägre doser: dosen är 1 200-1 800 mg dagligen i.v. eller i.m. uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Vid livshotande infektioner kan den intravenösa dosen höjas upp till 4 800 mg dagligen.

Profylax vid kirurgi

Dosen ska fastställas utifrån det kirurgiska ingreppets typ och tidsåtgång.
Vanlig dos är 600-900 mg var 4:e-8:e timme fram till slutet av operationen.

Pediatrisk population

Barn från 1 månad upp till 12 års ålder

20-40 mg/kg dagligen i.v. eller i.m. uppdelat på tre eller fyra lika stora doser (se avsnitt 4.4).
Dosen klindamycin till barn ska utgå ifrån den totala kroppsvikten oberoende av fetma (se avsnitt 5.2).
Vid svåra infektioner rekommenderas att minst 300 mg/dag ges till barn oberoende av kroppsvikt. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida den högsta rekommenderade dygnsdosen för vuxna.

Ungdomar över 12 års ålder

Doser till ungdomar över 12 års ålder ska vara the samma som för vuxna, med hänsyn taget till eventuellt dosjusteringar baserat på leverfunktion. Hos underviktiga ungdomar, mellan 12 och 18 år är, rekommenderas det inte att överskrida den maximala dosen på 40 mg/kg/dag. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida den högsta rekommenderade dygnsdosen för vuxna.

Spädbarn under 1 månads ålder

Säkerhet och effekt för Clindamycin Kalceks för spädbarn under 1 månads ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eliminationshalveringstiden är längre hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). När klindamycin tillförs var 8:e timme förekommer dock ackumulering endast i sällsynta fall. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas övervakning av leverfunktion och patientens sjukdomsförlopp, och övervakning av plasmanivåer av klindamycin rekommenderas där så är möjligt. Beroende på resultaten ska dosen eller doseringsintervallen justeras vid behov.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationshalveringstiden förlängs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering är dock nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas övervakning av njurfunktion och patientens sjukdomsförlopp.

Klindamycin kan inte elimineras genom hemodialys. Ingen ytterligare dos är därför nödvändig före eller efter hemodialys.

Administreringssätt

Intramuskulär injektion (i.m.) eller intravenös infusion (i.v.).

Vid intramuskulär injektion ska Clindamycin Kalceks användas utspädd. Enstaka intramuskulära doser över 600 mg rekommenderas inte. Intramuskulär administrering är indicerat när intravenös infusion av någon anledning inte är möjlig.

Vid intravenös administration måste Clindamycin Kalceks **spädas före i.v. administrering** och ska ges under minst 10-60 minuter. Koncentrationen ska inte överstiga 18 mg klindamycin per ml lösning och infusionstakten ska inte överstiga 30 mg/min. **Läke medlet får aldrig injiceras som en intravenös bolusdos** (kan orsaka allvarliga biverkningar, se avsnitt 4.8). Intravenösa infusioner på mer än 1 200 mg på 1 timme rekommenderas inte.

Tabell 1 Vanliga infusionshastigheter

Dos	Spädningsvätska	Klindamycinkoncentration	Kortast infusionstid
300 mg	50 ml	6 mg/ml	10 minuter
600 mg	50 ml	12 mg/ml	20 minuter
900 mg	50-100 ml	9 mg/ml till 18 mg/ml	30 minuter
1 200 mg	100 ml	12 mg/ml	40 minuter

Kompatibla spädningsvätskor anges i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan inträffa även efter det första administreringstillfället. Om en överkänslighetsreaktion inträffar ska behandling med klindamycin omedelbart avbrytas och lämpliga akutåtgärder sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Under vissa omständigheter kan klindamycinbehandling vara en alternativ behandlingsform hos patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Det har inte förekommit några rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin och, baserat på strukturella skillnader mellan ämnena, är detta inte att förvänta sig. I enskilda fall finns det dock uppgifter om anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin hos personer med en redan existerande penicillinallergi. Detta bör beaktas vid behandling med klindamycin hos patienter med penicillinallergi.

Allvarliga kutana biverkningar

Allvarliga kutana biverkningar såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin. Dessa reaktioner kan inträffa även efter det första användningstillfället. Vid tecken eller symtom på en allvarlig hudreaktion ska behandling med klindamycin omedelbart avbrytas och lämpliga akutåtgärder sättas in. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som DRESS, SJS, TEN eller AGEP i samband med klindamycinanvändning, får behandling med klindamycin aldrig återupptas hos denna patient (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Magtarmkanalen

Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridioides difficile*. Detta har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. *C. difficile* producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av *C. difficile*-associerad diarré (CDAD) och är den primära orsaken till antibiotikaassocierad kolit.

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Den kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera från lindrig till livshotande kolit. Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in. I denna situation är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.

Klindamycinbehandling har förknippats med pseudomembranös kolit under och upp till 2 till 3 veckor efter behandling med klindamycin som kan vara fatal och som associeras med allvarlig och ihållande diarré. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av klindamycin till patienter med tendens till gastrointestinala sjukdomar, särskilt kolit. Antibiotikaassocierad kolit och diarré är vanligare och av svårare grad hos försvagade och/eller äldre patienter (> 60 år).

Rubbningar i neuromuskulär transmission

Försiktighet ska iaktas hos patienter med rubbningar i neuromuskulär transmission (t.ex. myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom) eftersom klindamycin har associerats med neuromuskulärt block och förlängd blockad (se avsnitt 4.5 och 4.8). *In vitro* har klindamycin visats hämma nikotinerga acetylkolinreceptorer.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

Eliminationshalveringstiden är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion samt hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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).

Överväxt av icke-känsliga organismer

Användning av klindamycin kan även orsaka överväxt av icke-känsliga organismer, särskilt jästsvampar.

Diffusion till cerebrospinalvätska

Eftersom klindamycin inte diffunderar till cerebrospinalvätska ska det inte användas vid behandling av meningit.

Övrig

Försiktighet ska iaktas hos patienter med atopiska sjukdomar.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 6,5 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,33 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Neuromuskulära blockerande medel

Klindamycin kan förstärka effekten av neuromuskulära blockerande medel. Det ska därför användas med försiktighet till patienter som får behandling med sådana medel.

Vitamin K-antagonister

Ökade koagulationsvärden (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarin och fluindion). Koagulationen ska därför övervakas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Andra antibakteriella medel

Antagonism har visats mellan klindamycin och erytromycin *in vitro*. På grund av möjlig klinisk signifikans ska dessa två läkemedel inte användas samtidigt.

CYP-enzymhämmare och -inducerare

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, och i mindre utsträckning av CYP3A5, till huvudmetaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-inducerare kan öka clearance av klindamycin. Patienter bör övervakas avseende eventuell försämrad behandlingseffekt vid samtidig användning av klindamycin och starka CYP3A4-inducerare som rifampicin.

In vitro-studier tyder på att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6 och endast måttligt hämmar CYP3A4. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym är därför osannolika.

Immunhämmande medel

Klindamycin kan påverka blodkoncentrationer av ciklosporin och takrolimus. Övervakning av serumnivåer av ciklosporin/takrolimus under behandling med klindamycin rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I kliniska studier med gravida kvinnor sågs ingen koppling mellan systemisk administrering av klindamycin under graviditetens andra och tredje trimester och en ökad frekvens av kongenitala missbildningar. Adekvata, välkontrollerade studier på gravida kvinnor under graviditetens första trimester saknas. Klindamycin passerar placentan hos människa.

Klindamycin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Efter systemisk administrering har klindamycin påvisats i bröstmjölk i intervallet 0,5 till 3,8 µg/ml. Klindamycin kan påverka tarmfloran hos ammade spädbarn negativt med symtom som diarré, blod i avföringen eller hudutslag. Användning av klindamycin rekommenderas inte under amning och ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller välja ett annat behandlingsalternativ. Fördelen med amning för spädbarnet ska vägas mot moderns behov av behandling med klindamycin.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klindamycin har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I tabell 2 nedan anges biverkningarna som har identifierats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Biverkningar är grupperade enligt MedDRAs organsystem och frekvenser enligt följande: 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.

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, främst diarré. Gastrointestinala biverkningar förekommer hos cirka 8 % av patienter.

Tabell 2 Biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Pseudomembranös kolit*#				<i>Clostridioides difficile</i> -kolit*#, vaginal infektion*
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Granulocytopeni			Agranulocytos*, neutropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*, trombocytopen purpura
Immunsystemet			Angioödem		Anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*#, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*+
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi, neuromuskulär blockerande effekt			Förändrad lukt
Hjärtat		Hjärt- andningsstopp§			
Blodkärl	Tromboflebit****	Hypotoni§			
Magtarmkanalen	Inflammation i munslemhinnan, diarré**	Buksmärta, esofagit, illamående, kräkningar		Dyspepsi	
Lever och gallvägar					Gulsot*
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulöst hudutslag	Urtikaria, erythema multiforme, klåda			Toxisk epidermal nekrolys (TEN)*#, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*#, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*#, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*#, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, mässlingsliknande hudutslag*
Njurar och urinvägar					Akut njurskada #
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Förhårdnad vid injektionsstället***	Smärta vid injektionsstället, steril abscess vid injektionsstället**			Irritation vid injektionsstället*
Undersökningar och provtagningar	Onormalt leverfunktionstest, förhöjda transaminaser i serum				

* Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning.

** Ofta av lindrigt slag och som ofta försvinner under eller efter utsättning av behandling. Dessa biverkningar beror på administreringsättet och på dosen.

- *** Kan förekomma lokalt efter i.m. injektion.
- **** Efter i.v. administration.
- + Efter en snabb i.v. injektion kan överkänslighetsreaktioner i form av rodnad eller illamående förekomma.
- # Se avsnitt 4.4.
- § Fall av hjärt-andningsstopp och hypotoni har rapporterats efter för snabb i.v. administration.

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

Symtom på överdosering omfattar illamående, kräkningar och diarré.

Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriell proteinsyntes. Det binder till ribosomernas 50S-subenhet och påverkar både syntes- och translationsprocessen i ribosomer. Även om klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, omvandlas ämnet genom snabb *in vivo*-hydrolyt till antibakteriellt aktivt klindamycin.

I vanliga doser visar klindamycin bakteriostatisk aktivitet *in vitro*.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effekten är relaterad till arean under koncentration-tidskurvan för den obundna delen av ämnet som överstiger den minsta hämningskoncentration (MIC) för patogenen (FAUC/MIC).

Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin beror oftast på mutationer i bindningsstället i den ribosomala RNA-molekylen eller på metylering av specifika nukleotider i 23S-subenheten i ribosomens 50S-subenhet. Dessa förändringar kan bestämma *in vitro*-korsresistens mot makrolider och streptogramin B (MLS_B-resistens). Resistens beror i vissa fall på förändringar i ribosomalt protein.

Resistens mot klindamycin kan vara inducerbar av makrolider i makrolidresistenta bakterieisolat. Inducerbar resistens kan demonstreras med ett så kallat D-zon-test eller i ett vätskemedium. Mindre vanliga resistensmekanismer är antibiotikamodifiering och aktiv uttransport. Det föreligger fullständig korsresistens mellan klindamycin och lincomycin. Liksom för många andra antibiotika varierar resistensincidensen mellan bakteriarter samt geografiskt område. Prevalens av resistens mot klindamycin är högre bland meticillinresistenta stafylokockisolat och penicillinresistenta pneumokockisolat än bland organismer känsliga för dessa medel.

Flertalet meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) uppvisar den konstitutiva MLS_B-resistenstypen och är därför resistent mot klindamycin. Infektioner orsakade av makrolidresistenta stafylokocker ska inte

behandlas med klindamycin, inte heller då *in vitro*-känslighet har visats, eftersom behandling kan leda till selektion av mutanter med konstitutiv MLS_B-resistens. Stammar med konstitutiv MLS_B-resistens visar fullständig korsresistens för klindamycin och lincomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) samt streptogamin B.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för klindamycin och listas här:

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

Prevalensen av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att substansens användbarhet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

I synnerhet vid svåra infektioner eller behandlingssvikt rekommenderas mikrobiell diagnos med verifiering av patogenen och dess känslighet för klindamycin.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga och meticillinkänsliga koagulasnegativa stafylokocker)

Streptococcus, grupp A, B, C och G

Streptococcus pneumoniae (penicillinkänsliga isolat)

Streptococcus pyogenes

Streptokocker tillhörande viridansgruppen

Anaeroba grampositiva bakterier

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Actinomyces israelii

Cutibacterium acnes

Peptoniphilus spp.¹

Propionibacterium spp.¹

Anaeroba gramnegativa bakterier

Fusobacterium spp. (exkl. *F. varium*)

Prevotella spp.

Veillonella spp.¹

Andra mikroorganismer

Chlamydia trachomatis

Gardnerella vaginalis

*Chlamydophila pneumoniae*¹

*Mycoplasma hominis*¹

¹ Inga uppdaterade data fanns tillgängliga vid publicering av tabeller. Primärlitteratur, vetenskaplig standardlitteratur samt behandlingsrekommendationer har använts för att förutsätta känslighet.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinresistent)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Corynebacterium spp.

Aeroba gramnegativa bakterier

Moraxella catarrhalis

Anaeroba grampositiva bakterier

Clostridioides difficile

Anaeroba gramnegativa bakterier

Bacteroides spp.

Naturligt resistenta organismer

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aeroba gramnegativa bakterier

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Andra mikroorganismer

Ureaplasma urealyticum

Mycoplasma pneumoniae

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär injektion av 600 mg klindamycinfosfat konstateras högsta serumkoncentrationer av klindamycin mellan 5 och 10 µg/ml 1 till 4 timmar efter administrering. Efter administrering av 300 mg som en 10-minutersinfusion och 600 mg som en 20-minutersinfusion är högsta serumkoncentrationer i slutet av infusionen 7 µg/ml respektive 10 µg/ml.

Serumkoncentrationer av klindamycin kan bibehållas över minsta hämningskoncentration *in vitro* för de flesta känsliga mikroorganismer genom administrering av klindamycinfosfat var 8:e-12:e timme hos vuxna och var 6:e-8:e timme hos barn över 3 års ålder som intravenös infusion. En konstant nivå uppnås efter den tredje dosen.

Distribution

Proteinbindningsgraden är 40-94 %. Klindamycin distribueras snabbt till de flesta kroppsvätskor och vävnader (inklusive skelett) och är därmed ett alternativ för svårnådda infektionsfoci såsom mjukvävnadsinfektioner samt akut och kronisk osteomyelit. Cirka 40 % (20-75 %) av serumkoncentrationer uppnås i skelettvävnad, i bröstmjölk 50-100 %, i synovialvätska 50 %, i upphostning 30-75 %, i peritonealvätska 50 %, i fosterblod 40 %, i var 30 %, i pleuravätska 50-90 %. Klindamycin distribueras dock inte till cerebrospinalvätskan, inte ens vid meningit. Efter multipla doser var fostervattenkoncentrationer cirka 30 % av maternella blodkoncentrationer.

Metabolism

In vitro-studier på humana lever- och tarmmikrosomer har visat att klindamycin främst oxideras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, då klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin bildas.

Klindamycins plasmahalveringstid är 2,4 timmar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och måttligt till svårt nedsatt leverfunktion förlängs halveringstiden.

Eliminering

Efter parenteral administrering utsöndras cirka 15 % av en given dos i urin. Utsöndring sker främst via galla och feces som biologiskt inaktiva metaboliter.

Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva metoder för att ta avlägsna klindamycin ur serum.

Linjäritet/icke-linjäritet

Serumkoncentrationer av klindamycin ökar linjärt med ökande doser.

Särskilda patientgrupper

Pediatrika patienter med fetma i åldern 2 år till under 18 år och vuxna med fetma i åldern 18 till 20 år

Farmakokinetiska studier hos pediatrika patienter med fetma (2 till under 18 år) och vuxna med fetma i ålder 18 till 20 år visar att klindamycins clearance och distributionsvolym, normaliserade i total kroppsvikt, är jämförbara hos patienter med och utan fetma.

Äldre

Farmakokinetiska studier med äldre försökspersoner (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) visar att enbart ålder inte påverkar klindamycins farmakokinetik (clearance, elimineringshalveringstid, distributionsvolymen och AUC efter i.v. administrering av klindamycin).

Nedsatt njurfunktion

Halveringstiden i serum ökar något hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet

Inga långtidsstudier av klindamycin har utförts på djur för bedömning av carcinogen potential.

Mutagenicitet

Utförda gentoxicitetstester omfattar ett mikrokärntest på råttor och ett Ames test av omvänd mutation i salmonellabakterier, båda med negativt resultat.

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryofetal utveckling hos råttor som behandlats peroralt och i studier av embryofetal utveckling hos råttor och kanin som behandlats subkutant observerades ingen utvecklingstoxicitet, förutom vid de doser som var toxiska för moderdjuret.

Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekter på människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Följande läkemedel är inkompatibla med klindamycinfosfat: ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat, magnesiumsulfat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, idarubicinhydroklorid och ranitidinhydroklorid.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Hållbarhet efter ampullens öppnande: Läkemedlet ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 48 timmar vid 25 °C och 2-8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 4 ml lösning i färglösa glasampuller med en brytmarkering.

Varje förpackning innehåller 1, 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera överbliven lösning.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas för användning. Använd inte detta läkemedel om vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar). Endast klara lösningar fri från synliga partiklar ska användas.

Kan spädas med:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, infusionsvätska, lösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos, infusionsvätska, lösning

Koncentrationen av klindamycin i spädningvätskan ska inte överstiga 18 mg/ml. Se avsnitt 4.2 för ytterligare rekommendationer om spädning av produkten före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40452

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.07.2024