

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Navamedic 300 mg infuusioneste liuos

Clindamycin Navamedic 600 mg infuusioneste liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clindamycin Navamedic 300 mg infuusioneste, liuos

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää klindamysiinifosfaattia määrän, joka vastaa 6 mg klindamysiinia.

Yhdessä pussissa on 50 ml liuosta, joka sisältää 300 mg klindamysiinia.

Clindamycin Navamedic 600 mg infuusioneste, liuos

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää klindamysiinifosfaattia määrän, joka vastaa 12 mg klindamysiinia.

Yhdessä pussissa on 50 ml liuosta, joka sisältää 600 mg klindamysiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 50 ml:n pussi sisältää 5.674 mg (0.247 mmol) natriumia ja 2.5 g glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH = 5,5–7,0

Osmolaliteetti:

Clindamycin Navamedic 300 mg infuusioneste, liuos: 268–308 mosm/kg

Clindamycin Navamedic 600 mg infuusioneste, liuos: 299–339 mosm/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Klindamysiini on tarkoitettu seuraavien herkkien mikro-organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille (ks. kohta 5.1).

- Stafylokokkien aiheuttamat luu- ja nivelinfektiot, kuten osteomyeliitti ja septinen artriitti
- Anaerobisten mikro-organismien aiheuttama krooninen sinuiitti
- Alahengitysteiden infektiot, kuten
  - aspiraatiokeuhkokuume, keuhkopaise, nekrotisoiva keuhkokuume ja empyeema.

Jos epäillään usean mikrobin aiheuttamaa keuhkoinfektiota, hoitoon on yhdistettävä lääkeaine, jolla on riittävä teho gramnegatiivisiin bakteereita vastaan, jotta hoito kattaa myös mahdolliset gramnegatiiviset bakteerit.

- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, kuten peritoniitti ja vatsaontelon paise, jolloin ensisijaisena hoitona käytetään klindamysiiniä yhdistettynä antibioottiin, jolla on hyvä teho aerobisia gramnegatiivisia bakteereita vastaan
- Lantion alueen ja naisen sukuelinten infektiot, kuten sisäsynnytintulehdus, endometriitti, emättimen alueen infektiot, munanjohtimen ja munasarjan märkäpesäkkeet, munanjohtimen tulehdus, lantion alueen selluliitti, kun samanaikaisesti annetaan toista antibioottia, jolla on hyvä teho aerobisia gramnegatiivisia bakteereita vastaan
- Ihon ja pehmytkudosten infektiot

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Klindamysiini-infuusioneste on injisoitava liuos, joka ei edellytä lisälaimennusta.

### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

- vaikeiden infektioiden hoitoon (esim. vatsansisäiset infektiot, naisen lantion alueen infektiot tai muut vaikeat infektiot):  
1 800 – 2 700 mg klindamysiiniä vuorokaudessa kahteen tai kolmeen yhtä suureen annokseen jaettuna yleensä yhdessä antibiootin kanssa, jolla on hyvä teho aerobisia gramnegatiivisia bakteereita vastaan.
- muiden kuin vaikeiden infektioiden hoitoon:  
1 200 – 1 800 mg klindamysiiniä vuorokaudessa kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen jaettuna.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten enimmäisannos vuorokaudessa on tavallisesti 2 700 mg klindamysiiniä kahteen tai kolmeen yhtä suureen annokseen jaettuna. Hengenvaarallisten infektioiden hoidossa on annettu enintään 4 800 mg:n vuorokausiannoksia.

### Yli yhden kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset

Clindamycin Navamedic on kehitetty käyttövalmiiksi infuusioliuokseksi 50 ml:n pusseihin eikä se sovellu annosteltavaksi lapsille. Siksi annosteluun pediatrialle potilaille suositellaan klindamysiiniä 150 mg/ml injektionesteinä ampulleissa.

### Iäkkäät potilaat

Puoliintumisaika, jakautumistilavuus, puhdistuma ja imeytyminen, jotka todetaan klindamysiinifosfaatin antamisen jälkeen, eivät muutu iän myötä. Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen analysointi ei osoittanut, että toksisuus lisääntyisi iän myötä. Siksi pelkkä ikä ei vaikuta annostusvaatimukseen iäkkäille potilaille. Ks. kohdasta 4.4 muut huomion otettavat tekijät.

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos Clindamycin Navamedic -valmistetta annetaan 8 tunnin välein. Plasman klindamysiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava, jos potilaalla on

vaikea maksan vajaatoiminta. Näiden pitoisuusmittausten tulosten mukaan annoksen pienentäminen tai antovälin pidentäminen saattaa olla tarpeen.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaissairauksien yhteydessä eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt, mutta annosta ei tarvitse pienentää, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Plasman klindamysiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jos hänellä on anuria. Näiden pitoisuusmittausten tulosten mukaan annoksen pienentäminen tai antovälin pidentäminen 8 tuntiin tai jopa 12 tuntiin saattaa olla tarpeen.

#### Annostus hemodialyysin yhteydessä

Klindamysiinia ei voida poistaa hemodialyysillä, joten ennen hemodialyysiä tai sen jälkeen ei tarvita lisäännoksia.

#### Beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttamien infektioiden hoito

Beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttamien infektioiden hoitoa on jatkettava vähintään 10 vuorokauden ajan myöhemmin kehittyvän reumakuumeen tai munuaiskerästulehduksen ehkäisemiseksi.

#### Antotapa

Infuusio laskimoon.

Clindamycin Navamedic annetaan infuusiona laskimoon (i.v.) ja infuusion kesto on vähintään 10–60 minuuttia. Klindamysiini-infusioliuoksen pitoisuus on 6 mg/ml tai 12 mg/ml.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Älä käytä Clindamycin Navamedic -valmistetta, jos havaitset siinä hiukkasia tai liuoksen voimakasta värjäytymistä.

Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys klindamysiinille, linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Klindamysiinia saa käyttää vain vakavien tai hengenvaarallisten infektioiden hoitoon. Kun Clindamycin Navamedic -valmisteen käyttöä harkitaan, lääkärin on otettava huomioon infektiotyyppi ja potilaalle mahdollisesti kehittyvästä ripulista aiheutuva vaara, koska Clindamycin Navamedic -valmisteen antamisen aikana ja jopa kaksi tai kolme viikkoa sen jälkeen on raportoitu ilmenneen koliittitapauksia. Koliitti on todennäköisesti vaikea-asteisempi iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla.

Klindamysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikeita ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista reaktiota (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyyttä tai vaikea ihoreaktio, klindamysiinihoito on lopetettava ja on aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on

- heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2)

- neuromuskulaarisen transmission häiriöitä (esim. myasthenia gravis tai Parkinsonin tauti) tai ollut aiemmin gastrointestinaalisia häiriöitä (esim. paksusuolen tulehdus)
- atooppinen sairaus.

Vaikeita allergisia reaktioita voi ilmetä jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Tällaisessa tapauksessa Clindamycin Navamedic -hoito täytyy lopettaa välittömästi ja on ryhdyttävä asianmukaisiin hätätoimenpiteisiin.

Nopealla infuusiolla laskimoon saattaa olla vakavia vaikutuksia sydämeen (ks. kohta 4.8), ja sitä on vältettävä.

Pitkäaikaishoidon (yli 10 vuorokautta kestävä hoidon) yhteydessä on tutkittava säännöllisesti verenkuva sekä maksan ja munuaisten toiminta.

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).

Clindamycin Navamedic -valmisteen pitkäaikaisen ja toistuvan antamisen seurauksena voi kehittyä superinfektioita ja iholle ja limakalvoille voi kolonisoitua resistenttejä taudinaiheuttajia tai hiivoja.

Klindamysiinihoito voi olla tietyissä tilanteissa vaihtoehtoinen hoitomuoto potilaille, jotka ovat allergisia penisilliinille (penisilliiniyliherkkyys). Klindamysiinin ja penisilliinin välillä ei ole raportoitu ristiallergiaa eikä sitä näiden lääkeaineiden rakenteellisten erojen perusteella myöskään odoteta esiintyvän. On kuitenkin tiedossa yksittäistapauksia, joissa on ilmennyt klindamysiinin aiheuttamaa anafylaksiaa (yliherkkyyttä) potilailla, joilla on ennestään todettu penisilliiniallergia. Tämä on otettava huomioon klindamysiinihoitajakson aikana, jos potilas on allerginen penisilliinille.

Koliitti: *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama ripulin kehittymistä on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä. Sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *Clostridium difficile* -bakteerin lisääntymiseen.

*Clostridium difficile* tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman ripulin kehittymiseen ja ovat antibioottihoitoon liittyvän koliitin pääasiallisia aiheuttajia.

Hypervirulentit *Clostridium difficile* -kannat liittyvät sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemiseen, sillä nämä infektiot voivat olla resistenttejä antibioottihoitolle ja saattavat vaatia kolektomian.

On tärkeää ottaa huomioon *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman ripulin mahdollisuus kaikilla potilailla, joilla ilmenee ripulia bakteerilääkkeiden käytön jälkeen.

Näissä tapauksissa potilaan esitietoihin on perehdyttävä huolellisesti, sillä *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli voi ilmetä vasta kahden kuukauden kuluttua antibioottihoiton jälkeen.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan olevan antibioottihoitoon liittyvä ripuli tai antibioottihoitoon liittyvä koliitti, hoito bakteerilääkkeillä, klindamysiini mukaan lukien, on lopetettava ja on aloitettava välittömästi asianmukaiset hoitotoimenpiteet.

Peristaltiikkaa estävät lääkevalmisteet ovat tällaisessa tilanteessa vasta-aiheisia.

Clindamycin Navamedic -valmistetta ei pidä antaa akuuttien hengitystieinfektioiden yhteydessä, jos ne ovat virusten aiheuttamia.

Clindamycin Navamedic ei sovellu meningiitin hoitoon, koska aivoselkäydinnesteessä saavutettava antibioottipitoisuus on riittämätön.

#### Pediatriset potilaat

Klindamysiinin turvallisuutta ja sopivaa annostusta alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Clindamycin Navamedic -valmisteen lääkemuodon vuoksi sen antamista alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella.

Tärkeää tietoa apuaineista:

Tämä lääkevalmiste sisältää 2.5 g glukoosia per pussi. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 50 ml:n pussin tilavuus eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

##### K-vitamiiniantagonistit

Potilailla, jotka ovat saaneet klindamysiinia yhdessä K-vitamiiniantagonistien (kuten varfariinin, asenokumarolin tai fluindionin) kanssa, on raportoitu kohonneita arvoja hyytymiskokeissa (PT/INR) ja/tai verenvuotoa. Siksi K-vitamiiniantagonisteja käyttäneiden potilaiden hyytymisarvot on tutkittava säännöllisesti.

Taudinaiheuttajilla esiintyy ristiresistenssiä klindamysiinia ja linkomysiinia kohtaan.

Klindamysiinilla on todettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, jotka saattavat tehostaa muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden vaikutusta. Siksi klindamysiinia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilailla, jotka saavat tällaisia lääkkeitä.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähemmän CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-desmetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten suurentaa klindamysiinin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ovat esimerkiksi itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviri ja kobisistaatti. Varovaisuutta suositellaan, jos klindamysiinia käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Näiden entsyymien induktorit saattavat suurentaa klindamysiinin puhdistumaa, jolloin sen pitoisuus plasmassa pienenee. Prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa klindamysiinia annettiin suun kautta yhdessä voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiin kanssa, klindamysiinin minimipitoisuudet pienenevät 80 %. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien, kuten rifampisiin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin, samanaikaisen käytön yhteydessä potilaita on tarkkailtava klindamysiinihoidon tehon heikkenemisen varalta.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että klindamysiini ei estä CYP1A2:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2E1:tä eikä CYP2D6:ta. Tämän vuoksi kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klindamysiinin ja näiden CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. *In vitro* -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella suun kautta otettu klindamysiini saattaa estää CYP3A4:ää suolistossa, mutta kliinisesti merkitykselliset vaikutukset

parenteraalisesti annetun klindamysiinin ja samanaikaisesti annettujen, CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden välillä ovat epätodennäköisiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiinia annettiin rotille ja kaneille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin klindamysiinin aiheuttamaa heikentynyttä hedelmällisyyttä ja sikiön vahingoittumista vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä.

Laajassa raskaana olevia naisia koskevassa tutkimuksessa, jossa tutkittiin noin 650 vastasyntynyttä, jotka olivat altistuneet klindamysiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ei havaittu epämuodostumien määrän suurenemista. Klindamysiinin turvallisuudesta raskauden aikana ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa.

Klindamysiini läpäisee istukan. On oletettavaa, että sikiöön voi päätyä pitoisuuksia, joilla on terapeuttisia vaikutuksia. Kun valmistetta annetaan raskauden aikana, hoidon hyötyjä ja riskejä täytyy arvioida huolellisesti.

### Imetys

Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon pitoisuutena <math><0.50-3,8</math> mikrog/ml. Klindamysiinillä voi olla rintaruokituksen imeväisen maha-suolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Systemisesti annettavaa klindamysiiniä ei suositella imetyksen aikana, joten on päätettävä, lopetetaanko imetys vai valitaanko vaihtoehtoinen hoito. Tällöin on otettava huomioon rintaruokinnan hyödyt imeväisen kehitykseen ja terveyteen, sekä äidin kliininen klindamysiinin tarve.

### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiinia annettiin suun kautta, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn. Ei ole tietoa klindamysiinin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klindamysiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tietyt haittavaikutukset (kuten huimaus, uneliaisuus ja päänsärky) voivat heikentää ajokykyä, koneiden käyttökykyä ja reaktiokykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa, elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määrelty seuraavasti:

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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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 esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>		antibioottiin liittyvä pseudomembranoottinen koliitti*#				<i>Clostridium difficile</i> – koliitti*, emätininfektio*
<b>Veri ja imukudos</b>		Agranulosytoosi*, leukosytopenia, neutropenia*, trombosytopenia, eosinofilia				
<b>Immuunijärjestelmä</b>				lääkekuume	anafylaktinen reaktio*#	anafylaktoidinen reaktio, anafylaktinen sokki*, yliherkkyys*
<b>Hermosto</b>			makuuain häiriö, hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus			päänsärky, uneliaisuus, huimaus
<b>Sydän</b>			sydän- ja hengityspysähdys §			
<b>Verisuonisto</b>		tromboflebiitti	matala verenpaine §			
<b>Ruoansulatuselimi- stö</b>	ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi					

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt; 1/10 000</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Maksa ja sappi</b>					ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattinen ikterus	ikterus*
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		makulopapulaarinen eksanteema, tuhkarokkomainen eksanteema*, nokkosihottuma		toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*, Stevens- Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, Lyellin oireyhtymä, angioedeema, kesivä ihottuma*, rakkulainen ihottuma*, monimuotoinen punavihoittuma, kutina, emätintulehdus	ihottuma ja rakkuloiden muodostuminen (yliherkkyysoireyhtymä)	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					moniniveltulehdus	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			kipu, pistoskohdan märkäpesäke			injektiokohdan ärsytys*

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt; 1/10 000</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Tutkimukset</b>		poikkeava maksan toimintakokeen tulos				
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>						Akuutti munuaisvaurio#

# Ks. kohta 4.4.

\* Markkinoilletulon jälkeen todetut haittavaikutukset

§ Harvinaisia tapauksia on raportoitu, kun valmiste on annettu laskimoon liian nopeasti (ks. kohta 4.4.).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostusoireita ei ole toistaiseksi havaittu. Klindamysiiniä ei voida poistaa seerumista hemodialyysillä eikä peritoneaaldialyysillä. Tunnettua spesifistä vastalääkettä ei ole. Clindamycine Navamedic annetaan laskimoon, joten mahahuuhtelusta ei ole hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet; makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit; linkosamidit, ATC-koodi: J01FF01

#### Vaikutusmekanismi

Klindamysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 50S-alayksikköön samalla tavalla kuin makrolidit, kuten erytromysiini, ja estää proteiinisynteesiä. Klindamysiini vaikuttaa pääasiassa bakteriostaattisesti, mutta suurilla pitoisuuksilla saattaa olla hidas bakterisidinen vaikutus herkkiä kantoja vastaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho riippuu periaatteessa ajasta, jolloin lääkepitoisuus on suurempi kuin pienin taudinaiheuttajan kasvun estävä lääkepitoisuus (MIC).

#### Resistenssimekanismi

Klindamysiiniresistenssi saattaa johtua seuraavista mekanismeista:

Resistenssi stafylokokkeille ja streptokokeille perustuu usein metyyliryhmiin, joita sitoutuu yhä enemmän 23S rRNA:an (niin kutsuttu konstitutiivinen MLSB-resistenssi), jolloin klindamysiinin sitoutumisaffiniteetti ribosomiin heikkenee huomattavasti.

Suurimmassa osassa metisilliinille resistenteistä *S. aureus* (MRSA) -kannoista on havaittu konstitutiivista MLSB-tyyppistä resistenssiä, minkä vuoksi ne ovat resistenttejä klindamysiinille. Makrolideille resistenttien stafylokokkien aiheuttamia infektioita ei saa hoitaa klindamysiinilla, ei edes silloin, kun herkkyys on osoitettu *in vitro*, koska hoito saattaa johtaa konstitutiivisesti MLSB-resistenttien mutaatioiden valikoitumiseen.

Konstitutiivisesti MLSB-resistenteillä kannoilla on osoitettu täydellinen ristiresistenssi klindamysiinin ja linkomysiinin, makrolidien (kuten atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin, roksitromysiinin ja spiramysiinin) sekä streptogramiini B:n välillä.

Raja-arvot

Seuraavat pienimmät herkkien ja resistenttien bakteerien kasvua estävät pitoisuudet on määritelty:

EUCAST-raja-arvot (versio 8.1, voimassa 15.5.2018 alkaen)

#### Raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä (S), ≤ mg/l	Resistentti (R), > mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G <sup>1, 2</sup>	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	0,5	0,5
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit <sup>3</sup>	0,5	0,5
Gramnegatiiviset anaerobit	4	4
Grampositiiviset anaerobit	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5

<sup>1</sup> Indusoituva klindamysiiniresistenssi voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos antagonismia ei havaita, mikrobin raportoidaan olevan herkkä. Jos antagonismia havaitaan, mikrobin raportoidaan olevan resistentti, ja raporttiin pitää harkita lisättäväksi kommentti: ”Klindamysiinia voidaan edelleen käyttää muiden kuin vakavien iho- ja pehmytkudosinfektioiden lyhytaikaiseen hoitoon, koska konstitutiivisen resistenssin kehittyminen tällaisen hoidon aikana ei ole todennäköistä”.

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

<sup>3</sup> Indusoituva klindamysiiniresistenssi voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos antagonismia ei havaita, mikrobin raportoidaan olevan herkkä. Jos antagonismia havaitaan, mikrobin raportoidaan olevan resistentti.

#### Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella tietyn lajin osalta maantieteellisen sijainnin ja ajan suhteen, joten paikalliset tiedot resistenssistä ovat toivottavia erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssitilanteen vuoksi lääkineen hyödyt tulee kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa. Etenkin vaikeissa infektio tapauksissa tai hoidon epäonnistuesssa suositellaan mikrobiologista diagnoosia sekä taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyyden varmistamista.

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys Euroopassa saksalaisten resistenssivalvontaprojektien ja -tutkimusten viimeisten viiden vuoden tietojen perusteella (Z.A.R.S., tammikuu 2017).

#### **Yleisesti herkkät lajit**

##### ***Grampositiiviset aerobit***

*Actinomyces israelii*<sup>o</sup>  
*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
Viridans-ryhmän streptokokit<sup>^ o</sup>

**Anaerobit**

*Bacteroides* spp.<sup>o</sup> (*B. fragilista* lukuun ottamatta)  
*Clostridium perfringens*<sup>o</sup>  
*Fusobacterium* spp.<sup>o</sup>  
*Peptoniphilus* spp.<sup>o</sup>  
*Peptostreptococcus* spp.<sup>o</sup>  
*Prevotella* spp.<sup>o</sup>  
*Propionibacterium* spp.<sup>o</sup>  
*Veillonella* spp.<sup>o</sup>

**Muut mikrobit**

*Chlamydia trachomatis*<sup>o</sup>  
*Chlamydophila pneumoniae*<sup>o</sup>  
*Gardnerella vaginalis*<sup>o</sup>  
*Mycoplasma hominis*<sup>o</sup>

**Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma**

**Grampositiiviset aerobit**

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus aureus* (metisilliiniresistentti)<sup>+</sup>  
*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*  
*Staphylococcus hominis*  
*Streptococcus agalactiae*

**Gramnegatiiviset aerobit**

*Moraxella catarrhalis*<sup>s</sup>

**Anaerobit**

*Bacteroides fragilis*

**Luontaisesti resistentit eliöt**

**Grampositiiviset aerobit**

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*  
**Gramnegatiiviset aerobit**  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Anaerobit**

*Clostridium difficile*

**Muut mikrobit**

*Mycoplasma pneumoniae*  
*Ureaplasma urealyticum*

- ° Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavilla taulukon julkaisemisajankohtana. Alkuperäiskirjallisuuden, tieteellisen peruskirjallisuuden ja hoitosuosituksen perusteella on oletettu, että laji on herkkä.
- \$ Useimpien isolaattien luontainen herkkyys viittaa kohtalaiseen resistenssiin.
- + Vähintään yhdellä alueella on havaittu yli 50 %:n resistenssiasteita.
- ^ Heterogeenisen streptokokkiryhmän yhteinen nimitys. Resistenssi saattaa vaihdella alueella esiintyvien streptokokkilajien mukaan.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Klindamysiinjohdosten välillä on eroa vain niiden imeytymisajankohtaan ja esterirakenteiden hajoamiseen saakka. Tämän jälkeen klindamysiini on elimistössä vapaana emäksenä (aktiivinen muoto). Esterien katsotaan olevan aihiolääkkeitä.

Klindamysiinifosfaatti on parenteraalisesti käytettävä vesiliukoinen esteri. Yhden tunnin kuluttua 300 mg:n annoksen antamisesta laskimoon seerumin keskimääräinen pitoisuus on noin 4–6 µg/ml.

### Jakautuminen

Klindamysiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu pitoisuudesta, ja terapeuttisella alueella se on 40–94 %.

Klindamysiini jakautuu tehokkaasti kudoksiin, läpäisee veri-istukkaesteen ja erittyy rintamaitoon. Diffuusio lukinkalvo-onteloon on riittämätöntä myös aivokalvontulehduksen yhteydessä.

Suuria pitoisuuksia saavutetaan luukudoksessa, nivelnesteessä, pleuranesteessä, ysköksissä ja märkäeritteessä.

Seerumin samanaikaisiksi vaikuttavan aineen pitoisuuksiksi on raportoitu luukudoksessa 40 % (20–75 %), nivelnesteessä 50 %, vatsakalvonesteessä 50 %, pleuranesteessä 50–90 %, ysköksissä 30–75 % ja märkäeritteessä 30 %.

### Biotransformaatio

Klindamysiini metaboloituu ensisijaisesti maksassa.

Ihmisen maksan ja suoliston mikrosomien *in vitro* -tutkimusten mukaan klindamysiini hapettuu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmin CYP3A5:n välityksellä, jolloin muodostuu klindamysiinisulfoksidiä ja vähäisempää metaboliittia, N-desmetyyliklindamysiiniä.

Klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on noin 3 tuntia aikuisilla ja noin 2 tuntia lapsilla. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, puoliintumisaika on pidempi.

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

### Eliminaatio

Kaksi kolmasosaa klindamysiiniannoksesta eliminoituu ulosteeseen ja yksi kolmasosa virtsaan. Alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Klindamysiinia ei voi poistaa elimistöstä dialyysillä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myrkytyksen oireita ovat eläinten vähentynyt aktiivisuus ja kouristukset.

Koirille (lihakseen) annettujen toistuvien klindamysiiniannosten antamisen jälkeen on raportoitu kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja. Lisäksi on dokumentoitu hieman suurentunutta maksan painoa ilman morfologisia muutoksia. Klindamysiinin pitkäaikainen anto koirille vaurioitti mahalaukun limakalvoa ja sappirakkoa.

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

#### Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä klindamysiinitutkimuksissa ei ole todettu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä tai alkion tai sikiön toksisista ominaisuuksista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glukoosimonohydraatti

Dinatriumedetaatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Yhteensopimattomuutta on ilmoitettu seuraavien kanssa:

ampisilliinatrium, aminofylliini, barbituraatit, kalsiumglukonaatti, keftriaksoninatrium, siprofloksasiini, difenyylihydantoini, idarubisiinihydrokloridi, magnesiumsulfaatti, natriumfenytoiini ja ranitidiinihydrokloridi.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

100 ml:n läpinäkyvä polyolefiinipussi, jossa on kaksi polyolefiiniletkuporttia ja yksi auki käännettävä portti (valmistettu polyolefiinimateriaaleista). Pussi sisältää 50 ml steriiliä liuosta.

Pakkauskoot:

10 pussia foliopäällyspussissa

24 pussia foliopäällyspussissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Käytettävä välittömästi pussin avaamisen jälkeen.

Hävitä käyttämätön liuos välittömästi ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Navamedic ASA

Postboks 2044 Vika

0125 Oslo

Norja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Clindamycin Navamedic 300 mg infuusioneste, liuos: 36105

Clindamycin Navamedic 600 mg infuusioneste, liuos: 36106

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.11.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.12.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Navamedic 300 mg infusionsvätska lösning

Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clindamycin Navamedic 300 mg, infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 6 mg klindamycin.

En påse med 50 ml lösning innehåller 300 mg klindamycin.

Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 12 mg klindamycin.

En påse med 50 ml lösning innehåller 600 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 50 ml påse innehåller 5.674 mg natrium (0.247 mmol) och 2.5 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel är en klar och färglös lösning.

pH = 5.5–7.0

Osmolalitet:

Clindamycin Navamedic 300 mg infusionsvätska, lösning = 268–308 mOsm/kg

Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska, lösning = 299–339 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Klindamycin är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av mottagliga mikroorganismer (se avsnitt 5.1) hos vuxna och ungdomar äldre än 12 år.

- Skelett- och ledinfektioner orsakade av stafylokocker som osteomyelit och septisk artrit.
- Kronisk sinusit orsakad av anaeroba bakterier.
- Infektioner i nedre luftvägarna såsom:
  - aspirationspneumoni, lungabscess, nekrotiserande pneumoni och empyem  
Vid misstänkt lunginfektion orsakad av flera mikrober ska läkemedel med tillräcklig effekt mot gramnegativa bakterier kombineras med behandlingen för att den ska täcka eventuella gramnegativa bakterier.
- Komlicerade intraabdominella infektioner såsom peritonit och bukabscess som i första hand ska behandlas med klindamycin i kombination med antibiotika med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.

- Bäckeninfektioner och genitala infektioner hos kvinnor såsom bäckeninflammation, endometrios, perivaginala infektioner, tuboovariala abscesser, salpingit och cellulit i bäckenet vid samtidig administrering av ett annat antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- hud- och mjukdelsinfektioner.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Klindamycin infusionsvätska, lösning är en injicerbar lösning som inte behöver spädas ytterligare.

#### Vuxna och ungdomar äldre än 12 år

- för behandling av svåra infektioner (såsom intraabdominella infektioner, bäckeninfektioner hos kvinnor eller andra svåra infektioner):  
1 800–2 700 mg/dag klindamycin uppdelat på 2–3 lika stora doser, i allmänhet i kombination med ett antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier
- för behandling av mindre komplicerade infektioner:  
1 200–1 800 mg/dag klindamycin uppdelat på 2–4 lika stora doser.

Den maximala dagliga dosen till vuxna och ungdomar äldre än 12 år är vanligtvis 2 700 mg klindamycin uppdelat på 2–3 lika stora doser. Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

#### Barn äldre än 1 månad upp till 12 år

Klindamycin Navamedic har utvecklats som en infusionsvätska, lösning som är klar att använda i påsar med 50 ml och är inte lämpligt för användning hos barn. För pediatrik population rekommenderas därför klindamycin 150 mg/ml injektionsvätska, lösning i ampuller.

#### Äldre patienter

Halveringstiden, distributionsvolymen och clearance samt absorptionsgraden efter administrering av klindamycinofsfat förändras inte med ökande ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Därför ska doseringskraven för äldre inte enbart påverkas av åldern. Se avsnitt 4.4. för andra faktorer som ska tas hänsyn till.

#### Dosering för patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttlig till svår leversjukdom förlängs halveringstiden för eliminering av klindamycin. Dosminskning behövs i allmänhet inte om Klindamycin Navamedic administreras var åttonde timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin ska dock övervakas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Beroende på resultaten av mätning av koncentrationen kan dosen behöva minskas eller dosintervallet förlängas.

#### Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdomar förlängs halveringstiden för eliminering, men ingen dosminskning krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller anuri ska plasmakoncentrationen övervakas. Beroende på resultaten av mätning av koncentrationen kan dosen behöva minskas eller doseringsintervallet förlängas med 8 eller t.o.m. med 12 timmar.

#### Dosering vid hemodialys

Klindamycin kan inte avlägsnas genom hemodialys. Ingen extra dos krävs därför före eller efter hemodialys.

#### Vid infektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker

Vid infektioner orsakade av beta-hemolytiska streptokocker ska behandlingstiden vara minst 10 dagar för att skydda mot efterföljande reumatisk feber eller glomerulonefrit.

#### Administreringsätt

Intravenös infusion.

Clindamycin Navamedic administreras som intravenös infusion (i.v.) och ska infunderas under minst 10–60 minuter. Koncentrationen av klindamycin infusionsvätska, lösning motsvarar 6 mg/ml eller 12 mg/ml.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Clindamycin Navamedic får inte användas om lösningen innehåller partiklar eller har en stark färg. Endast klara lösningar utan synliga partiklar får användas.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Klindamycin ska endast användas för behandling av allvarliga eller livshotande infektioner. Då användning av Clindamycin Navamedic övervägs bör läkaren beakta typen av infektion och vilken risk en eventuell diarré kan innebära, eftersom fall av kolit har rapporterats under behandling eller upp till två eller tre veckor efter användning av Clindamycin Navamedic. Denna sjukdom 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, Lyells syndrom) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats under behandling med klindamycin. Om svår överkänslighet eller svåra hudreaktioner inträffar, måste behandlingen med Clindamycin Navamedic Invest sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Försiktighet ska iakttas hos patienter:

- med nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.2)
- med störningar i neuromuskulär överföring (myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom osv.) eller som tidigare har haft gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare tjocktarmsinflammation)
- med atopiska sjukdomar.

Svåra allergiska reaktioner kan förekomma redan efter den första dosen. Om detta inträffar måste behandlingen med Clindamycin Navamedic omedelbart sättas ut och lämpliga akutåtgärder sättas in.

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

Vid långtidsbehandling (längre än 10 dagar) ska blodbilden, leverfunktionen och njurfunktionen kontrolleras regelbundet.

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).

Långvarig behandling och upprepade doser av Clindamycin Navamedic kan leda till superinfektion 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). Det har inte förekommit några rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin och baserat på strukturella skillnader mellan substanserna är korsallergi inte att förvänta. I enskilda fall har dock anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin observerats hos personer med befintlig penicillinallergi. Detta ska beaktas innan patienter med penicillinallergi behandlas med klindamycin.

Kolit: Utveckling av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. CDAD varierar från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala florán i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*.

*Clostridium difficile* producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av 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 CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel.

I detta fall ska en noggrann genomgång av anamnesen göras, eftersom CDAD kan uppstå upp till två månader efter antibiotikabehandling.

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. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Klindamycin Navamedic ska inte användas vid akuta infektioner i luftvägarna som orsakas av virus.

Klindamycin Navamedic är inte lämpligt för behandling av meningit, eftersom koncentrationen av antibiotika som uppnås i cerebrospinalvätskan är otillräcklig.

#### Pediatrik population

Säkerhet och lämplig dosering av klindamycin för spädbarn yngre än en månad har inte fastställts. Klindamycin Navamedic rekommenderas inte för barn under 12 år på grund av dess läkemedelsform.

#### Viktig information om vissa hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 2.5 gram glukos per påse. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 50 ml påse volymenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Vitamin K-antagonister

Förhöjda mätresultat vid koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin tillsammans med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför ska mätresultat från koagulationstester följas noga hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Patogener har även uppvisat korsresistens mellan klindamycin och linkomycin.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra neuromuskulära blockerare. Klindamycin ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana preparat.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till den huvudsakliga metaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka koncentrationen av klindamycin i plasma. Exempel på starka CYP3A4-hämmare är itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av klindamycin och starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket resulterar i en lägre plasmakoncentration. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin minskade den lägsta koncentrationen av klindamycin med 80 % vid samtidig användning av rifampicin som är en stark CYP3A4-inducerare. Vid samtidig användning av klindamycin och starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt.

*In vitro*-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Därför är kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymerna osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan oralt administrerat klindamycin hämma intestinal CYP3A4, men kliniskt relevanta effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerat läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern. Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekter på människa.

I en stor studie på gravida kvinnor där man undersökte cirka 650 nyfödda som exponerats under graviditetens första trimester sågs ingen ökad missbildningsfrekvens. Det finns dock otillräckliga data om säkerheten av klindamycin under graviditeten.

Klindamycin passerar över placentan hos människa. Det antas att koncentrationer med terapeutisk effekt kan nå fostret. Vid användning under graviditet ska fördelarna och riskerna noggrant övervägas.

##### Amning

Oralt och parenteralt administrerat klindamycin har rapporterats utsöndras i bröstmjölk i en koncentration som varierar från <0,5 till 3,8 µg/ml. Klindamycin kan potentiellt orsaka negativa effekter på det ammade barnets tarmflora såsom diarré eller blod i avföringen eller utslag. Systemiskt administrerat klindamycin rekommenderas inte under amning, och ett beslut bör fattas om att avbryta amningen eller välja ett alternativt behandlingsalternativ. Fördelarna med amning för barnets utveckling och hälsa bör övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

##### Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med klindamycin visade inga effekter på fertiliteten eller parningsförmågan. Det finns inga data om effekten av klindamycin på fertiliteten hos människa.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Klindamycin har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomsten av vissa biverkningar (såsom svindel, sömnhet och huvudvärk) kan dock försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner samt försämra reaktionsförmågan.

#### **4.8 Biverkningar**

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	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)
<b>Infektioner och infestationer</b>		antibiotikaassocierad pseudo-membranös kolit*#				kolit orsakad av <i>clostridium difficile</i> *, vaginal infection*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Agranulocytos*, leukopeni, neutropeni*, trombocytopeni*, eosinofili				
<b>Immunsystemet</b>				läkemedelsfeber	anafylaktisk reaktion*#	anafylaktoid reaktion, anafylaktisk chock*, överkänslighet*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			smakstörningar (dysgeusi), neuromuskulär blockerande effekt			huvudvärk, sömnhighet, svindel
<b>Hjärtat</b>			hjärt- och andningsstillestånd §			
<b>Blodkärl</b>		tromboflebit	Hypotension §			
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående					
<b>Lever och gallvägar</b>					övergående hepatit med gulsot	gulsot*

Organsystem	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)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		makulopapulärt exantem, morbilliformt exantem*, urtikaria		toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, Lyells syndrom, angioödem, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, erythema multiforme, klåda, vesikulobullös	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>					polyartrit	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			smärta, abscess vid injektionsstället			irritation vid injektionsstället*
<b>Undersökningar</b>		onormalt leverfunksionstest				
<b>Njurar och urinvägar</b>						Akut njurskada#

# Se avsnitt 4.4

\*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

§ Sällsynta fall har rapporterats efter för snabb intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

## 4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva metoder för att avlägsna klindamycin ur serum. Det finns ingen specifik antidot. Eftersom Clindamycin Navamedic administreras intravenöst är magsköljning inte till någon nytta.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Antibakteriella medel för systemiskt bruk; makrolider, linkosamider och streptograminer; linkosamider.

ATC-kod:

J01FF01

#### Verkningsmekanism

Klindamycin binder vid den bakteriella ribosomens 50S-subenhet på ett liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar proteinsyntesen. Klindamycins verkan är framför allt bakteriostatisk, även om höga koncentrationer kan ha långsam baktericid verkan på känsliga stammar.

#### Farmakodynamisk effekt

Effekten är i huvudsak beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen.

#### Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin kan bero på följande mekanismer:

Resistens hos stafylokocker och streptokocker baserar sig ofta på ökad bindning av metylgrupper till 23S rRNA (så kallad konstitutiv MLSB-resistens), vilket leder till en kraftig minskning av klindamycins bindningsaffinitet till ribosomen.

Majoriteten av meticillinresistant *S. aureus* (MRSA) uppvisar konstitutiv MLSB-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 MLSB-resistens.

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

#### Brytpunkter

Följande minsta inhiberande koncentrationer för känsliga och resistent bakterier har fastställts:

### Brytpunkter

Patogen	Känslig (S) ≤ mg/L	Resistent (R) >mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	0,25	0,5
Streptococcus grupp A, B, C, G <sup>1, 2</sup>	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Streptokocker tillhörande viridansgruppen <sup>3</sup>	0,5	0,5
Gramnegativa anaerober	4	4
Grampositiva anaerober	4	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5

<sup>1</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som känslig. Om antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som resistent och tillägg av följande kommentar övervägas: "Klindamycin kan fortfarande användas för kortvarig behandling av mindre allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner eftersom utveckling av konstitutiv resistens är osannolik under sådan behandling".

<sup>2</sup> Den kliniska betydelsen av inducerbar klindamycinresistens vid kombinationsbehandling av svår infektion orsakad av *S. pyogenes* är inte känd.

<sup>3</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som känslig. Om antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som resistent.

### Prevalensen av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens hos en art kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är därför önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Specialisthjälp bör sökas vid behov när den lokala prevalensen är sådan att läkemedlets användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt då det gäller svåra infektioner eller då behandlingen misslyckats rekommenderas mikrobiologisk diagnos, vilket omfattar identifiering av den patogena organismen och dess känslighet för klindamycin.

Prevalensen av förvärvad resistens i Europa baserat på data för de senaste fem åren från nationella tyska resistensövervakningsprojekt och studier (Z.A.R.S. januari 2017)

### Vanligen känsliga arter

#### ***Aeroba grampositiva mikroorganismer***

*Actinomyces israelii* °

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

Streptokocker tillhörande viridansgruppen^ °

#### ***Anaeroba mikroorganismer***

*Bacteroides spp.* ° (förutom *B. fragilis*)

*Clostridium perfringens* °

*Fusobacterium spp.* °

*Peptoniphilus spp.* °

*Peptostreptococcus spp.* °

*Prevotella spp.* °

*Propionibacterium spp.* °

*Veillonella spp.* °

### **Andra mikroorganismer**

*Chlamydia trachomatis*<sup>°</sup>

*Chlamydophila pneumoniae*<sup>°</sup>

*Gardnerella vaginalis*<sup>°</sup>

*Mycoplasma hominis*<sup>°</sup>

### **Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem**

#### **Aeroba grampositiva mikroorganismer**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* (meticillinresistanta)<sup>+</sup>

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus hominis*

*Streptococcus agalactiae*

#### **Aeroba gramnegativa mikroorganismer**

*Moraxella catarrhalis*<sup>§</sup>

#### **Anaeroba mikroorganismer**

*Bacteroides fragilis*

### **Naturligt resistenta organismer**

#### **Aeroba grampositiva mikroorganismer**

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

#### **Aeroba gramnegativa mikroorganismer**

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*

#### **Anaeroba mikroorganismer**

*Clostridium difficile*

#### **Andra mikroorganismer**

*Mycoplasma pneumoniae*

*Ureaplasma urealyticum*

<sup>°</sup> Inga uppdaterade data fanns tillgängliga när tabellerna offentliggjordes. Baserat på primär litteratur, vetenskaplig standardlitteratur och behandlingsrekommendationer antas arterna vara känsliga.

<sup>§</sup> Hos de flesta isolat visar den naturliga känsligheten intermediär resistens.

<sup>+</sup> Åtminstone ett område där förekomsten av resistens är högre än 50 %.

<sup>^</sup> Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Förekomsten av resistens kan variera beroende på streptokockarter.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Klindamycinderivatens farmakokinetik skiljer sig endast fram till absorption och spjälkning av estrarna. Därefter förekommer klindamycin i kroppen som fri bas (aktiv form). Estrarna anses därför vara prodrugs.

Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral användning. Efter intravenös administrering av 300 mg är den genomsnittliga koncentrationen i serum efter en timme cirka 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 lätt till vävnader, passerar placentabariären och passerar över i bröstmjolk. Diffusion till det subaraknoidala rummet är otillräcklig även vid hjärnhinneinflammation.

Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, 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 huvudsakligen i levern.

*In vitro*-studier av mikrober i levern och tarmen hos människa visade att klindamycin främst oxidiseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP4A5, då klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin 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 för eliminering.

Vissa metaboliter är mikrobiologiskt aktiva (N-demetyl och sulfoxid). Läkemedel som inducerar leverenzymmer förkortar den genomsnittliga retentionstiden för klindamycin i kroppen.

### Eliminering

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

Klindamycin kan inte avlägsnas genom dialys.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Symtom på förgiftning är minskad aktivitet hos djuren och kramper.

Efter upprepade (intramuskulära) doser av klindamycin till hundar rapporterades en ökning av ASAT och ALAT och även en lätt ökning av levervikten utan morfologiska förändringar. Långvarig administrering av klindamycin till hundar orsakade skador på magslemhinnan och gallblåsan.

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

### Mutagenitet och tumörframkallande potential

*In vitro*- och *in vivo*-studier för klindamycin tyder inte på mutagen potential. Inga långtidsstudier har utförts på djur för bedömning av tumörframkallande potential av klindamycin.

### Reproduktionstoxicitet

Studier på råttor och möss som behandlats med klindamycin gav inga belegg för nedsatt fertilitet eller embryo-/fostertoxiska effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glukosmonohydrat

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Följande läkemedel har rapporterats vara inkompatibla med klindamycin:

Ampicillinnatrium, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid.

## **6.3 Hållbarhet**

18 månader

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 ml genomsklinliga polyolefinpåsar med två polyolefinslangportar och en twist-off port (tillverkad av polyolefinmaterial) innehållande 50 ml steril lösning.

Förpackningsstorlekar:

10 påsar i ytterpåsar av folie

24 påsar i ytterpåsar av folie

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ska användas omedelbart efter att påsen har öppnats.

Kassera överblivet lösning omedelbart efter första användning.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Navamedic ASA  
Postboks 2044 Vika  
0125 Oslo  
Norge

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36105: Clindamycin Navamedic 300 mg infuusioneste liuos

36106: Clindamycin Navamedic 600 mg infuusioneste liuos

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 08.11.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.12.2022