

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää klindamysiinifosfaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa klindamysiinia.
Yksi 2 ml:n ampulli sisältää klindamysiinifosfaattia määrän, joka vastaa 300 mg:aa klindamysiinia.
Yksi 4 ml:n ampulli sisältää klindamysiinifosfaattia määrän, joka vastaa 600 mg:aa klindamysiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Natrium 6,57 mg per ml (ennen laimennusta)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Abcur 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 gramnegatiivisia bakteereita vastaan, jotta hoito kattaa myös mahdolliset gramnegatiiviset bakteerit.
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, kuten peritoniitti ja vatsaontelon paise, jolloin ensisijaisena hoitona käytetään klindamysiinia 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.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

- Vaikeiden infektioiden hoitoon (esim. vatsansisäiset infektiot, naisen lantion alueen infektiot tai muut vaikeat infektiot:
1800–2700 mg klindamysiinia 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:
1200–1800 mg klindamysiinia vuorokaudessa kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen jaettuna.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten enimmäisannos vuorokaudessa on tavallisesti 2700 mg klindamysiinia kahteen tai kolmeen yhtä suureen annokseen jaettuna. Hengenvaarallisten infektioiden hoidossa on annettu enintään 4800 mg:n vuorokausiannoksia.

Yli yhden kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset

Lapsille suositellaan käytettäväksi muita lääkevalmisteita.

Iäkkäät

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 huomioon otettavat tekijät.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos Clindamycin Abcur -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 vajaatoiminta

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 hemodialyysia tai sen jälkeen ei tarvita lisäannoksia.

Beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttamien infektioiden hoito

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

Antotapa

Injektiona lihakseen tai laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon.

Tätä lääkevalmistetta EI SAA antaa bolusinjektiona laskimoon, sillä laimentamattoman klindamysiinin anto nopeana injektiona laskimoon voi johtaa sydänpysähdykseen (ks. kohta 4.4).

Laskimoinfuusio

Tämä lääkevalmiste **täytyy** laimentaa ennen antoa infuusiona laskimoon. Kertainfuusiona saa antaa enintään 1200 mg klindamysiinia tunnissa. Klindamysiinin pitoisuus saa olla enintään 18 mg/ml ja infuusionopeus enintään 30 mg/min. Clindamycin Abcur pitää antaa vähintään 10–60 minuuttia kestäväenä infuusiona.

<u>Annos</u>	<u>Laimennin</u>	<u>Infuusion vähimmäiskesto</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50–100 ml	30 min
1200 mg	100 ml	40 min

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Injektio lihakseen

Kun tätä lääkevalmistetta annetaan injektiona lihakseen, se annetaan laimentamattomana. Valmisteen anto lihakseen on aiheellista, jos laskimoinfuusion anto ei jostain syystä ole mahdollista. Tällöin kerta-annos saa olla enintään 600 mg klindamysiiniä.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Älä käytä 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 vaikuttavalle aineelle, linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Clindamycin Abcur -valmistetta saa käyttää vain vakavien tai hengenvaarallisten infektioiden hoitoon. Kun valmisteen käyttöä harkitaan, lääkärin on otettava huomioon infektiotyyppi ja potilaalle mahdollisesti kehittyvästä ripulista aiheutuva vaara, koska klindamysiinin 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 vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofilinen reaktio (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP). Jos yliherkkyyttä tai vaikea-asteisia ihoreaktioita ilmenee, klindamysiinihoito on keskeytettävä ja potilaalle 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 annoksen jälkeen. Tällaisessa tapauksessa Clindamycin Abcur -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 Abcur -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 klindamysiinihoitojakson aikana, jos potilas on allerginen penisilliinille.

Koliitti: *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman 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. Hypervireulentit *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 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.

Klindamysiinia ei pidä antaa akuuttien hengitystieinfektioiden yhteydessä, jos ne ovat virusten aiheuttamia.

Klindamysiini 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.

Tärkeää tietoa apuaineista:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 4 ml:n ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

K-vitamiiniantagonistit

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

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähemmän CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten suurentaa klindamysiinin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ovat esimerkiksi itrakonatsoli, vorikonatsoli,

klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri ja kobisistaatti. Varovaisuutta suosittellaan, jos klindamysiinia käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Näiden entsyymien induktorit saattavat suurentaa klindamysiinin puhdistumaa, jolloin sen pitoisuus plasmassa pienenee. Prospektiivisessa 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 kaniinille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin alentunutta hedelmällisyyttä ja sikiövaurioita vain emolle toksisilla annoksilla. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

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 0,7–3,8 mikrog/ml. Herkistymisen ja imeväisen maha-suolikanavan flooraan kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi imettäviä äitejä ei pidä hoitaa Clindamycin Abcur -valmisteella.

Jos imettävän äidin hoito Clindamycin Abcur -valmisteella on välttämätöntä, imetys on lopetettava.

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

Clindamycin Abcur -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tiedetyt 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 määritetty 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.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	antibioottiin liittyvä pseudomembranoottinen koliitti [#]
	Tuntematon	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti, emätintulehdus
Veri ja imukudos	Yleinen	agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	lääkekuume
	Hyvin harvinainen	anafylaktinen reaktio [#]
	Tuntematon	anafylaktinen sokki, anafylaktoidiset reaktiot, yliherkkyys
Hermosto	Melko harvinainen	makuuainin häiriö, hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus
	Tuntematon	päänsärky, uneliaisuus, huimaus
Sydän	Melko harvinainen	sydän- ja hengityspysähdys [§]
Verisuonisto	Yleinen	laskimontukkotulehdus
	Melko harvinainen	hypotensio [§]
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattinen ikterus
	Tuntematon	ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	makulopapulaarinen eksanteema, tuhkarakkomainen eksanteema, nokkosihottuma
	Harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), Lyellin oireyhtymä, angioedeema, kesivä ihottuma, rakkulainen ihottuma, monimuotoinen punavihoittuma, kutina, emätintulehdus
	Hyvin harvinainen	ihottuma ja rakkuloiden muodostuminen (yliherkkyysreaktio)
	Tuntematon	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), akuutti

		yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	moniniveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	akuutti munuaisvaurio [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	kipu, pistoskohdan märkäpesäke
	Tuntematon	injektiokohdan ärsytys
Tutkimukset	Yleinen	poikkeava maksan toimintakokeen tulos

*Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Ks. kohta 4.4.

§ Harvinaisia tapauksia on raportoitu, kun valmiste on annettu laskimoon liian nopeasti (ks. kohta 4.2)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireita ei ole toistaiseksi havaittu. Klindamysiiniä ei voida poistaa seerumista hemodialyysillä eikä peritoneaalidialyysillä. Tunnettua spesifistä vastalääkettä ei ole. Clindamycin Abcur annetaan laskimoon tai lihakseen, joten mahahuuhtelusta ei ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 50S-alayksikköön samalla tavalla kuin makrolidit, kuten erytromysiini, ja estää proteiinisynteesin alkuvaiheita. 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 metyyliiryhmiin, joita sitoutuu yhä enemmän 23S rRNA:han (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 infektoita 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-rajat (versio 8.1, voimassa 15.5.2018 alkaen)

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

¹ Indusoitava 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”.

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

³ Indusoitava 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 infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssitilanteen vuoksi lääkineen hyödyistä tulee kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa. Etenkin vaikeissa infektio tapauksissa tai hoidon epäonnistuessa suositellaan mikrobiologista diagnoosia sekä taudinaiheuttajan ja sen klindamysiinierkkyyden varmistamista.

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

Yleisesti herkkä laji

Grampositiiviset aerobit

Actinomyces israelii °

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Viridans-ryhmän streptokokit [^]°

Anaerobit

Bacteroides spp.° (*B. fragilista* lukuun ottamatta)
Clostridium perfringens°
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Propionibacterium spp.°
Veillonella spp.°

Muut mikrobit

Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Gardnerella vaginalis°
Mycoplasma hominis°

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti)⁺
Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Gramnegatiiviset aerobit

Moraxella catarrhalis[§]

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

Jakautuminen

Klindamysiini jakautuu laajasti solunsisäisesti (elimistön nesteisiin ja kudoksiin, myös luukudokseen). Solunsisäinen pitoisuus on 10–50 kertaa suurempi kuin solunulkoisen pitoisuus. Aivo-selkäydinnesteessä ei saavuteta merkitseviä pitoisuuksia edes aivokalvotulehduksen yhteydessä. 92–94 % klindamysiinistä sitoutuu plasman proteiineihin ja tunkeutuu hyvin useimpiin kudoksiin. Aine läpäisee istukan, mutta ei normaalia veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Suurin osa klindamysiinistä metaboloituu. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä, jolloin muodostuu klindamysiinisulfoksidia ja vähäisempää metaboliittia N-demetyyliklindamysiinia.

Eliminaatio

Klindamysiini eliminoituu myös aktiivisessa muodossa pääasiassa sappeen (10 %) ja ulosteisiin (3,6 %), mutta jonkin verran myös virtsaan; loppuosa erittyy biologisesti inaktiivisina metaboliitteina. Suun kautta annetun klindamysiinin puoliintumisaika on noin 2,4 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät: Iäkkäille vapaaehtoisille (61–79 vuotta) ja nuorille aikuisille (18–39 vuotta) tehdyt farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että pelkkä ikä ei vaikuta klindamysiinin farmakokineetiikkaan klindamysiinifosfaatin laskimoon annon jälkeen. Kun klindamysiinia annetaan suun kautta, puoliintumisaika pitenee iäkkäillä noin 4 tuntiin (vaihteluväli 3,4–5,1 tuntia) ja nuorilla aikuisilla noin 3,2 tuntiin (vaihteluväli 2,1–4,2 tuntia). Imeytymisen määrässä ei ole eroa ikäryhmien välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille, joiden maksan ja munuaisten toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta: Puoliintumisaika seerumissa on hieman pidentynyt potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt huomattavasti. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät poista klindamysiinia tehokkaasti seerumista.

Lihavat pediatriiset potilaat ja lihavat nuoret aikuiset: Lihavista pediatriisista potilaista (ikä 2 – < 18 vuotta) ja lihavista 18–20-vuotiaista aikuista saatujen farmakokineettisten tietojen analyysi osoitti, että klindamysiinin puhdistuma ja jakautumistilavuus (painon mukaan normalisoituna) ovat verrannolliset lihavuudesta riippumatta.

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 kudonvaurioita), kun valmistetta oli annettu lihakseen ja ihon alle, mutta käytetyn liuoksen pitoisuus oli huomattavasti suurempi kuin hoidossa käytettävä enimmäispitoisuus.

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

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Klindamysiinisuoloja sisältävien liuosten pH on matala, joten niiden voidaan olettaa olevan yhteensopimattomia sellaisten emäksisten valmisteiden tai lääkeaineiden kanssa, jotka ovat epävakaita kun pH on matala. Yhteensopimattomuudesta seuraavien lääkeaineiden kanssa on ilmoitettu: ampicilliinatrium, aminofylliini, barbituraatit, kalsiumglukonaatti, keftriaksoninatrium, siprofloksasiini, fenytoiini, idarubisiinihydrokloridi, magnesiumsulfaatti, fenytoiininatrium ja ranitidiinihydrokloridi. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Laimentamisen jälkeen: 24 tuntia

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne saavat kuitenkin olla enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattamista tai laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

Kirkas lasiampulli

Pakkauskoost: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 1 x 4 ml, 5 x 4 ml

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen kuin tätä lääkevalmistetta annetaan infuusiona laskimoon, se **täytyy** laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Klindamysiinin pitoisuus infuusionesteessä saa olla enintään 18 mg/ml (ks. kohta 4.2).

Laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Ennen antoa liuos on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
P.O. Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38446

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
02.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 150 mg klindamycin

Varje 2 ml ampull innehåller klindamycinfosfat motsvarande 300 mg klindamycin

Varje 4 ml ampull innehåller klindamycinfosfat motsvarande 600 mg klindamycin

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium 6,57 mg per ml (före spädning)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Abcur är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av känsliga mikroorganismer se avsnitt 5.1) hos vuxna och barn äldre än 12 år

- Skelett- och ledinfektioner såsom osteomyelit och septisk artrit orsakade av stafylokokker.
- Kronisk sinusit orsakad av anaeroba bakterier.
- Infektioner i nedre luftvägarna såsom:
 - aspirationspneumoni, lungabscess, nekrotiserande pneumoni och empyemVid misstänkta polymikrobiella lunginfektioner ska läkemedel med tillräcklig effekt mot gramnegativa bakterier ges i kombination för att den ska täcka eventuella gramnegativa bakterier.
- Komlicerade intraabdominella infektioner så som peritonit och bukabscess där behandlingen med klindamycin ska kombineras med ett antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- Bäckeninfectioner och genitala infektioner hos kvinnor såsom bäckeninflammation, endometrit, perivaginala infektioner, tuboovariala abscesser, salpingit och cellulit i bäckenet i kombination med 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

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

För användning till barn rekommenderas andra läkemedel.

Äldre

Halveringstid, distributionsvolym och clearance och absorptionens omfattning efter administrering av klindamycinfosfat förändras inte med stigande ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Doseringskrav hos äldre patienter ska därför inte påverkas av endast ålder. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som bör beaktas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttlig till svår leversjukdom förlängs halveringstiden för eliminering av klindamycin. Dosminskning behövs i allmänhet inte om Clindamycin Abcur administreras var åttonde timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin ska dock övervakas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Beroende på resultaten kan denna åtgärd göra en minskning av dosen eller en ökning av dosintervall nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdomar förlängs halveringstiden för eliminering, dock är en dosreduktion inte nödvändig vid lindrig till måttlig nedsatt njurfunktion. Plasmakoncentrationen bör dock övervakas hos patienter med svår njurinsufficiens eller anuri. Beroende på resultaten kan denna åtgärd göra en dosreduktion eller en ökning av dosintervallet med 8 eller till och med 12 timmar nödvändig.

Dosering vid hemodialys

Klindamycin kan inte elimineras genom hemodialys. Därför är ingen ytterligare dos nödvändig före eller efter hemodialys.

Vid infektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker

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

Administreringssätt

För intramuskulär injektion eller intravenös infusion efter spädning

Detta läkemedel FÅR INTE administreras som en intravenös bolusinjektion eftersom snabb intravenös injektion av utspädd klindamycin kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4).

Intravenös infusion

För användning via intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas. För en enda infusion ska högst 1 200 mg klindamycin infunderas per timme. Koncentrationen av klindamycin får inte överstiga 18 mg/ml och infusionshastigheten får inte överstiga 30 mg/min. Clindamycin Abcur ska infunderas under minst 10-60 minuter.

<u>Dos</u>	<u>Spädningsvätska</u>	<u>Minsta infusionstid</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1 200 mg	100 ml	40 min

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Intramuskulär injektion

För administrering som intramuskulär injektion ska detta läkemedel användas outspätt. Intramuskulär administrering ska användas när intravenös infusion av någon anledning inte är möjlig. I detta fall får en singeldos på 600 mg klindamycin inte överskridas.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte läkemedlet 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

Clindamycin Abcur ska endast användas för behandling av allvarliga eller livshotande infektioner. När användning av läkemedlet 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 klindamycin. 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) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som får behandling med klindamycin. Om en överkänslighetsreaktion eller en svår hudreaktion uppkommer ska klindamycin sättas ut och lämplig behandling initieras (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 även efter den första användningen. I detta fall måste behandling med Clindamycin Abcur avbrytas omedelbart och de normala nödgärderna bör genomföras.

Snabb intravenös injektion kan ha en allvarlig effekt på hjärtat (se avsnitt 4.8) och måste 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 Abcur 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 känd 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 floran 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 Abcur ska inte användas vid akuta infektioner i luftvägarna som orsakas av virus.

Klindamycin Abcur 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.

Viktig information om vissa hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 4 ml ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin K-antagonister

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

Det finns korsresistens hos patogener mot klindamycin och lincomycin.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra neuromuskulära blockerare. Det ska således användas med försiktighet hos patienter som får sådana medel.

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 itrakonazol, 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-enzymers 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 kanin visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller fosterskada efter administrering av klindamycin, förutom vid doser som orsakade maternell toxicitet. Reproduktionstoxikologiska studier på djur är inte alltid prediktiva för humant svar.

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 administrerad klindamycin har återfunnits i bröstmjölk i en koncentration som varierar från 0,7 till 3,8 mikrogram/ml. På grund av risken för sensibilisering eller biverkningar på tarmflora hos barn som ammas ska ammande mödrar inte behandlas med Clindamycin Abcur.

Om behandling av en ammande kvinna med Clindamycin Abcur är nödvändig, ska amningen avslutas.

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

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

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan anges biverkningar som identifierats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning per organsystem och frekvens. Frekvensen av de biverkningar som anges nedan har definierats enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit [#]
	Ingen känd frekvens	kolit orsakad av <i>clostridium difficile</i> , vaginal infektion
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	läkemedelsfeber
	Mycket sällsynta	anafylaktisk reaktion [#]
	Ingen känd frekvens	anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion, , överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	dysgeusi, neuromuskulär blockerande effekt
	Ingen känd frekvens	huvudvärk, sömnhet, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	hjärt- och andningsstillestånd [§]
Blodkärl	Vanliga	tromboflebit
	Mindre vanliga	hypotoni [§]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	övergående hepatit med kolestatisk gulsot
	Ingen känd frekvens	gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	makulopapulärt exantem, morbilliformt exantem, urtikaria
	Sällsynta	toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens- Johnsons syndrom (SJS), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Lyells syndrom, angioödem, exfoliativ dermatit, bullös dermatit, erythema multiforme, klåda, vaginit
	Mycket sällsynta	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	Mycket sällsynta	polyartrit
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	smärta [†] , abscess vid injektionsstället [†]
	Ingen känd frekvens	irritation vid injektionsstället [†]
Undersökningar	Vanliga	onormalt leverfunktionstest

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning.

Se avsnitt 4.4.

§ Sällsynta uppkomster har rapporterats efter för snabb intravenös administrering (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: **www.fimea.fi**

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva metoder för att avlägsna klindamycin ur serum. Det finns ingen känd specifik antidot. Eftersom Clindamycin Abcur administreras intravenöst eller intramuskulärt 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: J01 FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin binder vid den bakteriella ribosomens 50S-subenhet på ett liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar de tidiga stadierna av 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 resistenta bakterier har fastställts: EUCAST brytpunkter (version 8.1, gäller från 2018-05-15)

Brytpunkter

Patogen	Känslig (S) ≤ mg/l	Resistent (R) >mg/l
----------------	---------------------------	-------------------------------

<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	0,25	0,5
Streptococcus grupp A, B, C, G ^{1, 2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Streptokocker tillhörande Viridansgruppen ³	0,5	0,5
Gramnegativa anaerober	4	4
Grampositiva anaerober	4	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5

¹ 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".

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

³ 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 °

Chlamydophila pneumoniae °

Gardnerella vaginalis °

Mycoplasma hominis °

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (meticillinresistanta)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Moraxella catarrhalis

Anaeroba mikroorganismer
Bacteroides fragilis

Naturligt resistent 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

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

§ Hos de flesta isolat visar den naturliga känsligheten intermediär resistens.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Klindamycin distribueras i stor omfattning intracellulärt (i kroppsvätskor och vävnader, inklusive skelett). Den intracellulära koncentrationen är 10-50 gånger högre än den extracellulära. Inga signifikanta koncentrationer av klindamycin uppnås i cerebrospinalvätskan, även i närvaro av inflammerade hjärnhinnor. Klindamycin är till 92-94 % bundet till plasmaproteiner och har god penetration i de flesta vävnader. Substansen passerar placentan men inte en normal blod-hjärnbarriär.

Metabolism

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. In vitro-studier visade att klindamycin primärt metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, då klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin bildas.

Eliminering

Klindamycin utsöndras också i aktiv form huvudsakligen via galla (10 %) och avföringen (3,6 %) men till viss del även via urinen; den återstående mängden utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter. Efter oral administrering är halveringstiden cirka 2,4 timmar.

Särskilda populationer

Äldre: Farmakokinetiska studier på äldre frivilliga försökspersoner (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) indikerar att enbart ålder inte påverkar de farmakokinetiska egenskaperna hos klindamycin efter intravenös administrering av klindamycininfosfat. Efter oral administrering av klindamycin ökas halveringstiden till cirka 4 timmar (intervall 3,4-5,1 timmar) hos äldre jämfört med 3,2 timmar (intervall 2,1-4,2 timmar) hos unga vuxna. Omfattningen av absorptionen skiljer sig inte mellan de olika åldersgrupperna. Dosjustering är inte nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Serumhalveringstiden är något ökad hos patienter med markant nedsatt njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva för att avlägsna klindamycin från serumet.

Överviktiga pediatrika patienter och överviktiga unga vuxna: En analys av farmakokinetiska data från överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till mindre än 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år visade att klindamycinclearance och distributionsvolym, normaliserat med total kroppsvikt, är jämförbara oavsett övervikt.

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 belägg för nedsatt fertilitet eller embryo-/fostertoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar innehållande klindamycinsalter har ett lågt pH-värde och inkompatibilitet kan rimligen förväntas med alkaliska beredningar eller med läkemedel som är instabila vid lågt pH. Inkompatibilitet har rapporterats med ampicillinatrium, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, fenytoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 2 år

Efter spädning: 24 timmar

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats för 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning/spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampull av klar glas

Förpackningsstorlekar: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 1 x 4 ml, 5 x 4 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För användning via intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Koncentrationen av klindamycin får inte överstiga 18 mg/ml i infusionslösningen (se avsnitt 4.2).

Spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska bara användas om den är klar och fri från partiklar.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB

P.O. Box 1452

251 14 Helsingborg

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38446

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.01.2023