

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 150 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Injektiopullo à 2 ml sisältää 356,4 mg klindamysiinifosfaattia, joka vastaa 300 mg klindamysiiniä

Injektiopullo à 4 ml sisältää 712,8 mg klindamysiinifosfaattia, joka vastaa 600 mg klindamysiiniä

Injektiopullo à 6 ml sisältää 1069,2 mg klindamysiinifosfaattia, joka vastaa 900 mg klindamysiiniä

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 9 mg bentsyylialkoholia ja 12 mg natriumia per ml injektionestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuitit ja krooniset klindamysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat infektiot (ks. myös kohta 5.1), kuten

- luiden ja nivelten tulehdukset
- korvan, nenän ja kurkun tulehdukset
- hampaiston ja leukaluun tulehdukset
- alempien hengitysteiden tulehdukset
- vatsan alueen tulehdukset
- gynekologiset lantion ja genitaalialueen tulehdukset
- ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
- tulirokko
- septikemia
- endokardiitti

Antibiottihoitoa annettaessa on noudatettava kulloinkin voimassa olevia virallisia ohjeita, jotka koskevat paikallista antibioottiresistenssiä sekä antibioottien asianmukaista käyttöä ja lääkkeeksi määräämistä.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 14-vuotiaat nuoret saavat

- vaikeusasteeltaan kohtalaisissa infektioiden: 8 ml:sta korkeintaan 12 ml:aan Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionestettä vuorokaudessa (vastaa 1,2 g – 1,8 g klindamysiiniä)

- vaikeusasteeltaan vakavissa infektoissa: 16 ml:sta korkeintaan 18 ml:aan Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioestettä vuorokaudessa (vastaa 2,4 g – 2,7 g klindamysiiniä) 2–4 kerta-annoksena.

Suurin vuorokausiannos **aikuisilla ja yli 14-vuotiailla nuorilla** on 32 ml Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioestettä (vastaa 4,8 g klindamysiiniä) 2–4 kerta-annoksena.

Lapset, jotka ovat iältään yli 4 viikkoa ja korkeintaan 14-vuotiaita, saavat -infektion vaikeusasteesta ja sijainnista riippuen - 20 mg:sta korkeintaan 40 mg:aan klindamysiiniä painokiloa kohti 3–4 kerta-annoksena.

Annostelu maksan vajaatoiminnassa

Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on pitkittynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos klindamysiini annostellaan 8 tunnin välein. Klindamysiinin plasmapitoisuutta on kuitenkin tarkkailtava potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Plasmapitoisuuden mittaustuloksista riippuen annoksen pienentäminen tai annosvälien pidentäminen saattaa olla tarpeen.

Annostelu munuaisten vajaatoiminnassa

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, eliminaation puoliintumisaika on myös pitkittynyt, mutta annosta ei kuitenkaan tarvitse pienentää, mikäli tämä vajaatoiminta on lievää tai jopa keskivaikeaa. Plasmapitoisuutta on kuitenkin tarkkailtava potilailla, joilla on vaikea munuaisinsuffiensi tai anuria. Plasmapitoisuuden mittaustuloksista riippuen annoksen pienentäminen tai annosvälin pidentäminen 8 tuntiin tai jopa 12 tuntiin voi olla tarpeen.

Annostelu hemodialyysissa

Klindamysiiniä ei voida poistaa hemodialyysillä. Tästä syystä ei tarvitse ottaa lisäannosta ennen dialyysia tai sen jälkeen.

Antotapa

Klindamysiini voidaan injisoida lihakseen (syvä injektio) tai antaa laskimoon infuusiona. Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioestettä ei tule missään tapauksessa käyttää laimentamattomana laskimonsisäisiin injektioihin!

Lihakseen annettava kerta-annos ei saa ylittää 600 mg klindamysiiniä.

Ennen laskimoon antoa on liuos laimennettava niin, että pitoisuus ei ole yli 12 mg klindamysiiniä/ml liuosta, mikä vastaa 25 ml:n lopputilavuutta laimennetulle 2 ml:n injektiopullolle Clindamycin MIP 150 mg/ml, 50 ml:n lopputilavuutta 4 ml:n injektiopullolle sekä 75 ml:n lopputilavuutta 6 ml:n injektiopullolle.

Mahdollisia laimennukseen käytettäviä liuoksia ovat: injektioihin käytettävä vesi, glukoosiliuos (5 %), fysiologinen keittosuolaliuos ja Ringerin laktaattiliuos (ks. myös kohta Yhteensopimattomuudet). Infuusion nopeus ei saa ylittää 30 mg klindamysiiniä/min. Kertainfuusiossa ei pidä antaa yli 1200 mg klindamysiiniä/tunti.

4.3 Vasta-aiheet

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioeste on vasta-aiheista potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä klindamysiinille tai linkomysiinille (nämä allergiat esiintyvät rinnakkain) tai apuaineelle.

Koska Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioeste sisältää bentsyylialkoholia, sitä ei pidä antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä bentsyylialkoholille tai paikallispuudutteille (esim. lidokaiinille tai sen sukuisille aineille).

Käyttö raskauden ja imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionestettä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on seuraavia sairauksia:

- maksan vajaatoiminta
- neuromuskulaarisen transmission häiriöt (esim. myasthenia gravis, Parkinsonin tauti; ks. myös kohdat 4.5 ja 4.8)
- aikaisempia maha-suolikanavan sairauksia (esim. aikaisempi paksusuolen tulehdus).

Pitkäaikaisen (yli kolme viikkoa kestävä) hoidon aikana tulee säännöllisin väliajoin tarkastaa verenkuvaa 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).

Pitkäaikainen ja toistuva hoito klindamysiinillä voi johtaa superinfektioon kuin myös resistenttien patogeeniin tai hiivasienten kolonisaatioon iholla ja limakalvoilla.

Klindamysiinin käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisista reaktioista, joihin kuuluu myös angioedeema. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Tällöin klindamysiinihoito on lopetettava ja aloitettava tarvittava hoito (esim. sokkitilan hoito).

Pseudomembranoottisen enterokoliitin hoito:

Tällöin on harkittava hoidon lopettamista indikaatiosta riippuen ja tarvittaessa on välittömästi ryhdyttävä asianmukaiseen hoitoon eräillä kliinisesti tehokkaiksi todetuilla antibiooteilla/kemoterapialääkkeillä. Peristaltista liikettä estävät lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia.

Klindamysiini voi olla tehokas hoitovaihtoehto potilailla, jotka ovat allergisia penisilliinille. Allergista ristireaktiota klindamysiinin ja penisilliinin välillä ei tunneta eikä sitä myöskään ole odotettavissa aineiden rakenne-erojen vuoksi. Yksittäisissä tapauksissa on kuitenkin havaittu anafylaksiaa klindamysiinihoidon jälkeen potilailla, joilla jo on penisilliiniallergia. Tämä on otettava huomioon ennen kuin penisilliinille allergisia potilaita hoidetaan klindamysiinillä.

Ohjeet:

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionestettä ei pidä käyttää akuuttien hengitystieinfektioiden hoitoon, mikäli nämä ovat virusten aiheuttamia.

Koska aivoselkäydinnesteessä saavutettavat terapeutiset klindamysiinipitoisuudet jäävät liian pieniksi, ei Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionestettä tule käyttää aivokalvontulehduksen hoitoon.

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioneste sisältää bentsyylialkoholia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 9 mg bentsyylialkoholia per ml injektionestettä.

Bentsyylialkoholi voi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”). Siksi valmistetta Clindamycin MIP 150 mg/ml tulisi käyttää vastasyntyneille (enintään 4 viikon ikäisille) lapsille ainoastaan huolellisen riskien ja hyödyn arvioinnin jälkeen. Pienille (alle 3-vuotiaille) lapsille valmistetta Clindamycin MIP 150 mg/ml ei tulisi käyttää yli viikkoa (lisääntyneen kumuloitumisen riskin vuoksi). Suuret bentsyylialkoholimäärät voivat kertyä elimistöön ja aiheuttaa sivuvaikutuksia (metabolista asidoosia). Tämä tulisi ottaa huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, sekä potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus.

Tämä lääkevalmiste sisältää 12 mg natriumia per ml injektionestettä.

Yksi 2 ml:n injektiopullon liuosta sisältää 24 mg natriumia, joka vastaa 1,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 4 ml:n injektiopullon liuosta sisältää 48 mg natriumia, joka vastaa 2,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 6 ml:n injektiopulloa liuosta sisältää 72 mg natriumia, joka vastaa 3,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klindamycin MIP 150 mg/ml injektioneestettä ei mahdollisuuksien mukaan tule käyttää yhdessä makrolidiantibiootin kanssa (esim. erytromysiini), koska antibakteerisen vaikutuksen suhteen on havaittu in vitro antagonistisia vaikutuksia.

Klindamycin MIP 150 mg/ml injektioneesteellä on osoitettu olevan neuromuskulaarisesti salpaavia ominaisuuksia, jotka voivat vahvistaa lihasrelaksanttien (esim. eetterin, tubokurariinin ja pankuroniumhalogenidin) vaikutusta. Tämä vaikutus saattaa leikkauksissa johtaa odottamattomiin, hengenvaarallisiin tilanteisiin.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Laajassa raskaana olevilla naisilla suoritetussa tutkimuksessa, jossa noin 650 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistettua vastasyntynyttä tutkittuun, ei havaittu klindamysiinin haittavaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Klindamysiini läpäisee istukan. On oletettavaa, että sikiöön voi kulkeutua pitoisuuksia, joilla on terapeuttisia vaikutuksia. Annettaessa valmistetta raskauden aikana saavutettavat edut ja hoidon aiheuttamat riskit tulee huolellisesti punnita.

Imetys

Klindamysiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Siksi herkistymisen, ripulin ja limakalvojen hiivasienikolonisaation mahdollisuutta rintaruokituilla imeväisillä ei voida sulkea pois. Annettaessa valmistetta rintaruokinnan aikana hoidon edut ja haitat on huolellisesti punnittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klindamysiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkut haittavaikutukset (esim. huimaus, uneliaisuus, ks. kohta 4.8) saattavat vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyyn, ja täten vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Klindamysiinihoidon aikana useimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset, jotka ovat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai jopa hyvin yleisiä ($\geq 1/10$); näitä ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, useimmiten melko lievässä muodossa. Nämä vaikutukset riippuvat annostuksesta ja antotavasta sekä häviävät yleensä jo hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita esiintyy melko harvoin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) tai jopa harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Hyvin harvoin ($< 10\ 000$ potilaalla) esiintyviä, mutta välittömiä toimenpiteitä vaativia haittavaikutuksia ovat pseudomembranoottinen enterokoliitti ja anafylaktinen sokki (ks. myös kohta 4.4).

Allergisia reaktioita ja anafylaktista sokkia voi joskus ilmetä jo ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

b) Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					
			Korjautuvia vaikutuksia verenkuvaa, jotka ovat luonteeltaan toksisia tai allergisia ja voivat ilmetä seuraavissa muodoissa: trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia, neutropenia, granulositytopenia tai agranulosytoosi		
Immuunijärjestelmä					
			Lääkekuume; Yliherkkyys bentsyylialkoholille	Anafylaktinen sokki (ilmenee kasvojen, suonien tai nielun turvotuksena, hengitysvaikeuksina tai jopa verenkiertokollapsina, ks. myös kohta 4.4)	
Hermosto					
		Neuromuskulaarinen salpaava vaikutus (ks. myös kohta 4.5)		Maku- ja hajuaistin muutokset	Huimaus, päänsärky
Ruoansulatuselimistö					
Gastrointestinaaliset oireet, kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli				Pseudomembranoottinen enterokoliitti (ks. myös kohta 4.4)	Ruokatorven tulehdus, kielitulehdus (glossiitti), stomatiitti
Maksa ja sappi					
		Lievä, ohimenevä seerumin transaminaasien nousu		Ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattista keltaisuutta	
Iho ja ihonalainen kudos					
		Allergiset reaktiot, kuten esim. tuhkarokkoa muistuttava eksanteema, pruriitti, urtikaria	Turvotus (esim. Quincken edeema); Erythema exsudativum multiforme (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä), Lyellin oireyhtymä; Kutina, emätintulehdus, hilseilevä ja		

Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			rakkulainen ihotulehdus		
Luusto, lihakset ja sidekudos					
			Nivelturvotus	Moniniveltulehdus (polyartriitti)	
Munuaiset ja virtsatiet					
					Akuutti munuaisvaurio [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
		Lihakseen annetun injektion jälkeen: Injektiokohdan reaktiot, kuten kipu, kovettuminen ja steriilit absessit. Laskimoon annetun infuusion jälkeen: Infuusiokohdan reaktiot, kuten kipu ja tromboflebiitti			Nopea antaminen laskimoon voi johtaa intoleranssia osoittaviin reaktioihin, kuten lämmön tunteeseen, pahoinvointiin, ja harvoin (≥ 1/10 000 – < 1/1 000) vakaviin kardiovaskulaariin oireisiin (esim. hypotensio ja sydämenpysähdys).*

* Tästä syystä Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionestettä ei tule injisoida laskimoon, vaan se tulee antaa pelkästään infuusiona. Tätä varten Clindamycin MIP 150 mg/ml injektioneste tulee laimentaa etukäteen (ks. myös kohdan 4.2 alakappale "Antotapa").

Ks. kohta 4.4.

4.9 Yliannostus

Erityisiä yliannostuksen ja klindamysiinin aiheuttaman myrkytyksen vaikutuksia ei tunneta. Klindamysiiniä ei voida helposti poistaa verestä hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Klindamysiini on puolisynteettinen pyranosidiantibiootti. Pyranosidit eivät ole sukua millekään muille tunnetuille antibiooteille.

ATC-koodi

J01FF01

Vaikutusmekanismi

Klindamysiinin vaikutusmekanismi perustuu proteiinin biosynteesin estoon, mikä johtuu sen sitoutumisesta bakteeriribosomin 50S-alayksikköön. Tästä aiheutuu pääasiassa bakteriostaattinen vaikutus.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teho riippuu suurimmassa määrin ajanjaksosta, jolloin vaikuttavan aineen taso on taudinaiheuttajan MIC-arvon (minimum inhibitory concentration - minimaalinen inhibitorinen pitoisuus) yläpuolella.

Resistenssin mekanismi

Klindamysiiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

Stafylokokki- ja streptokokkiresistenssi pohjautuu useimmiten metyyliiryhmien lisääntyneeseen yhtymiseen 23S rRNA:han (nk. konstitutiivinen MLSB-resistenssi). Tuloksena on vahvasti

heikentynyt yhtymistäipumus klindamysiinin ja ribosomin välillä. Useimmilla metisilliiniresistenteillä *S. aureus* (MRSA) -isolaateilla on havaittu konstitutiivinen MLSB-fenotyyppi, ja ne ovat siksi resistenttejä klindamysiinille. Stafylokokkien aiheuttamia infektioita, jotka ovat resistenttejä makrolidiantibiooteille, ei myöskään tule hoitaa klindamysiinillä, jos herkkyys on todettu in vitro, koska hoito voi johtaa mutanttiselektioon konstitutiivisen MLSB-resistenssin yhteydessä. Konstitutiivisen MLSB-resistenssin omaavilla kannoilla on osoitettu olevan klindamysiinin täydellinen ristiresistenssi linkomysiinien, makrolidien (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini, spiramysiini) samoin kuin streptogramiini B:n kanssa.

Herkkyuden raja-arvot

Klindamysiinille suoritettussa herkkyystestissä on käytetty tavanomaisia laimennussarjoja. Seuraavat MIC-raja-arvot (breakpoints) on määritelty herkille ja resistentille bakteereille:

DIN (Deutsches Institut für Normung) -raja-arvot

Bakteeri	Herkkä	Resistentti
Kaikki bakteerit, anaerobit mukaan lukien	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) -raja-arvot

Bakteeri	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	≥ 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. paitsi <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	≥ 1 mg/l
Anaerobit	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l

Hankitun resistenssin esiintyvyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja aika ajoin joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi aina oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on pyydettävä asiantuntijan neuvoa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyyden takia lääkevalmisteen hyödyllisyys on kyseenalaista ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla. Varsinkin vaikeissa infektioiden tai hoidon epäonnistumisissa suositellaan mikrobiologisen annostuksen ja taudinaiheuttajan sekä sen klindamysiinierkkyyden tarkistamista.

Yleisesti herkkä lajit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokit ryhmästä „viridans“ ^o
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (paitsi <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptococcus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o

Lajit, joille hankittu resistentti voi aiheuttaa ongelmia
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Luonnostaan resistentit organismit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Taulukon laatimisaikana ei ollut käytettävissä äskettäisiä tietoja herkkyydestä. Herkkyys oletetaan peruskirjallisuudessa, tieteellisissä standardikirjoissa ja hoitosuosituksissa.

[§] Useimpien isolaattien luonnollinen herkkyys on keskiherkkyyden alueella.

⁺ Resistenssiarvo on yli 50 % vähintään yhdellä tutkitulla alueella.

[^] Kollektiivinen nimi streptokokki-lajien heterogeeniselle ryhmälle. Resistenssiarvo voi vaihdella riippuen esiintyvistä lajeista.

5.2 Farmakokineetiikka

Klindamysiinin johdannaiset eroavat toisistaan ainoastaan esterisidosten jakautumiseen asti, mikä tapahtuu imeytymisen jälkeen. Tämän jälkeen klindamysiini on elimistössä vapaana emäksenä (aktiivinen muoto). Tästä syystä näitä eri estereitä pidetään ahiolääkkeinä.

Imeytyminen:

Klindamysiini-2-divetyyfosfaatti on vesiliukoinen esteri, jota voidaan käyttää parenteraalista annostelua varten. Lihaksensisäisen 300 mg:n injektion jälkeen saavutetaan seerumin huippupitoisuus noin 6 µg/ml kolmen tunnin kuluttua, kun taas suonensisäisen 300 mg:n annon jälkeen ovat seerumin keskipitoisuudet yhden tunnin kuluttua noin 4 – 6 µg/ml.

Jakautuminen:

Klindamysiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu pitoisuudesta, ja terapeutinen alue vaihtelee välillä 60 – 94 %.

Klindamysiini jakautuu nopeasti kudoksiin, läpäisee istukkaesteen ja erittyy rintamaitoon. Pitoisuudet selkäydinnesteessä ovat hoitotilanteessa riittämättömät, myös aivokalvontulehduksessa. Korkeita klindamysiinipitoisuuksia saavutetaan luukudoksessa.

Metabolia:

Klindamysiini metaboloituu pääosin maksassa. Jotkut johdannaiset ovat mikrobiologisesti aktiivisia. Samanaikaisesti otettavat maksan entsyymi-induktorit lyhentävät klindamysiinin puoliintumisaikaa elimistössä.

Eliminaatio:

Klindamysiiniannoksesta 2/3 eliminoituu ulosteeseen ja 1/3 virtsaan.

Puoliintumisaika seerumissa on noin kolme tuntia aikuisilla ja noin kaksi tuntia lapsilla. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa sekä keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa, puoliintumisaika on pitempi.

Klindamysiiniä ei voida helposti poistaa verestä hemodialyysillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myrkytyksen oireita ovat eläinten alentunut aktiivisuus ja kouristukset.

Kun koirille annettiin toistuvia annoksia (lihakseen) klindamysiiniä, raportoitiin ASAT- ja ALAT-arvojen kohoamista sekä myös maksan painon vähäistä nousua ilman morfologisia muutoksia. Klindamysiinin pitkäaikainen anto koirille sai aikaan vaurioita mahan limakalvossa ja sappirakossa. Pistoskohdassa havaittiin paikallisia reaktioita (tulehduksia, verenvuotoja ja kudosisvaurioita) lihaksensisäisen ja ihonalaisen annostelun jälkeen, mutta käytetyn liuoksen pitoisuus ylitti huomattavasti suurimman suositellun terapeuttisen pitoisuuden.

Mutagenisuus ja tuumoreita aiheuttava potentiaali

Klindamysiinin in vitro- ja in vivo -tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenista vaikutusta. Pitkäaikaisia eläinkokeita klindamysiinin tuumoreita aiheuttavasta vaikutuksesta ei ole tehty.

Reproduktiotoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä klindamysiinin tutkimuksissa ei todettu viitteitä hedelmällisyyden heikkenemisestä eikä alkio/sikiötoksisia ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi (9 mg/ml injektionestettä), natriumedetaatti, natriumhydroksidi, injektioihin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkevalmisteet **eivät sovi yhteen** Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionesteen kanssa ja siksi niitä ei saa antaa sekoitettuna injektiona: ampicilliini, fenytoiinatrium, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti ja magnesiumsulfaatti. Jos jotakin näistä lääkevalmisteista joudutaan antamaan parenteraalisesti klindamysiinifosfaattihoidon aikana, on injektiot/infuusiot tehtävä erikseen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Laimennuksen jälkeen valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C). Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos käyttö ei tapahdu välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C lämpötilassa, ellei laimennusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä tai ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä

valolle.

Kiteytymistä saattaa esiintyä säilytettäessä injektioneustettä jääkaapissa. Kiteet liukenevat uudelleen nesteen lämmitessä huoneenlämmössä, mutta on tarkastettava huolellisesti, että kaikki kiteet ovat lienneet ennen antamista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Injektiopullot (väritöntä lasia, tyyppi 1) varustettuna kumitulpalla ja korkilla.

Clindamycin MIP 150 mg-ml injektioneuste, liuos

300 mg à 2 ml

pakkauskoost:	1 x2ml, 5 x2ml	injektiopullot
suurpakkauskset kliiniseen käyttöön:	10x2ml, 50x2ml, 100x2ml	injektiopullot

600 mg à 4 ml

pakkauskoost:	1 x4ml, 5 x4ml	injektiopullot
suurpakkauskset kliiniseen käyttöön:	10x4ml, 50x4ml, 100x4ml	injektiopullot

900 mg à 6 ml

pakkauskoost:	1 x6ml, 5 x6ml	injektiopullot
suurpakkauskset kliiniseen käyttöön:	10x6ml, 50x6ml, 100x6ml	injektiopullot

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
D-66440 Blieskastel
Saksa
Puh: ++ 49-68 42/9609-0
Faksi: ++ 49-68 42/9609-355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17689

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22.09.2004
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 16.06.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 150 mg klindamycin (som klindamycininfosfat).

En injektionsflaska med 2 ml lösning innehåller 356,4 mg klindamycininfosfat motsvarande 300 mg klindamycin.

En injektionsflaska med 4 ml lösning innehåller 712,8 mg klindamycininfosfat motsvarande 600 mg klindamycin.

En injektionsflaska med 6 ml lösning innehåller 1069,2 mg klindamycininfosfat motsvarande 900 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 9 mg bensylalkohol och 12 mg natrium per ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös till svagt guldfärgad.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta och kroniska bakterieinfektioner orsakade av klindamycinmottagliga stammar (se även avsnitt 5.1) som

- infektioner i ben och leder
- infektioner i öron, näsa och hals (ENT)
- tand- och käkinfektioner
- infektioner i nedre luftvägarna
- intraabdominella infektioner
- infektioner i bäckenet och könsorganen hos kvinnor
- infektioner i hud och mjuka vävnader
- scharlakansfeber
- septikemi
- endokardit

Hänsyn bör tas till officiella lokala riktlinjer avseende bakterieresistens och lämplig användning och förskrivning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och ungdomar över 14 år får:

- vid måttliga infektioner: 8 ml upp till 12 ml Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning dagligen (motsvarande 1,2 g upp till 1,8 g klindamycin)
 - vid allvarliga infektioner: 16 ml upp till 18 ml Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning dagligen (motsvarande 2,4 g upp till 2,7 g klindamycin)
- i 2 till 4 engångsdoser.

Den maximala dagliga dosen för **vuxna och ungdomar över 14 år** är 32 ml Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning (motsvarande 4,8 g klindamycin) i 2 till 4 enstaka doser.

Barn över 4 veckor upp till 14 år får - beroende på svårighetsgraden och platsen för infektionen - 20 mg upp till 40 mg klindamycin per kg kroppsvikt i 3 eller 4 enstaka doser.

Dosering för patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med måttligt, svårt upp till gravt nedsatt leverfunktion förlängs serumhalveringstiden för klindamycin. En dosreduktion är vanligtvis inte nödvändig om klindamycin administreras var 8:e timme. För patienter med svår leverinsufficiens bör plasmanivåerna övervakas och enligt resultaten kan dosreduktion eller alternativt ett längre doseringsintervall vara nödvändigt.

Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion förlängs även eliminationshalveringstiden, men en dosreduktion är inte nödvändig i blygsamma upp till måttligt allvarliga fall. För patienter med svår njurinsufficiens eller plasmanivåer av anuri bör dock plasmanivåerna övervakas och enligt resultaten kan en dosreduktion eller alternativt ett längre doseringsintervall på 8 upp till 12 timmar vara nödvändigt.

Dosering vid hemodialys

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

Administreringssätt

Klindamycin kan injiceras intramuskulärt (djup injektion) eller infunderas intravenöst. Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning får under inga omständigheter användas utspädd för intravenösa injektioner!

Intramuskulär administrering bör inte överstiga en enstaka dos på 600 mg klindamycin.

Före intravenös administrering måste lösningen spädas så att koncentrationen inte överstiger 12 mg klindamycin per ml lösning, motsvarande 25 ml slutgiltig utspädningsvolym för 2 ml injektionsflaska Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning till 50 ml för 4 ml injektionsflaska och till 75 ml för 6 ml injektionsflaska.

Möjliga spädningsmedel är: vatten för injektionsvätskor, glukoslösning (5%), fysiologisk saltlösning och Ringers laktatlösning (se även Inkompatibiliteter).

Flödehastigheten får inte överstiga 30 mg klindamycin/min. Enstaka infusioner bör inte överstiga 1200 mg klindamycin/h.

4.3 Kontraindikationer

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot klindamycin eller lincomycin (då parallell allergi föreligger) eller mot något hjälpämne.

Eftersom Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller bensylalkohol är det kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot bensylalkohol eller lokalanestetika (t.ex. lidocain eller lidokainrelaterade substanser).

För användning under graviditet och amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning ska användas med försiktighet till patienter med

- nedsatt leverfunktion
- neuromuskulära överföringsstörningar (t.ex. Myasthenia gravis och Parkinsons sjukdom; se även avsnitt 4.5 och 4.8)
- tidigare gastrointestinala sjukdomar (t.ex. tidigare inflammation i tjocktarmen).

Vid långtidsbehandling (mer än tre veckor) bör regelbundna blodbilda-, lever- och njurfunktionstester utföras.

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 och upprepad administrering av klindamycin kan leda till superinfektioner samt kolonisering med resistenta bakterier eller jäst på hud och slemhinnor.

Anafylaktiska reaktioner inklusive angioödem har rapporterats för klindamycin. Anafylaktiska reaktioner kan utvecklas till en livshotande chock, även efter den första administreringen. I dessa fall ska klindamycin avbrytas och lämplig behandling (t.ex. behandling mot chock) initieras.

Behandling av pseudomembranös enterokolit:

Beroende på indikationen måste behandlingen avbrytas och lämplig behandling med specifika kliniska effektiva antibiotika/kemoterapeutiska läkemedel påbörjas omedelbart. Läkemedel som hämmar tarmperistaltiken är kontraindicerade.

Klindamycin kan vara ett effektivt alternativ för patienter som är allergiska mot penicillin. En allergisk korsreaktion mellan klindamycin och penicillin är inte känd och förväntas inte på grund av de strukturella skillnaderna mellan de båda substanserna. I enstaka fall har emellertid anafylaxi observerats efter klindamycinbehandling hos patienter med befintlig penicillinallergi. Detta bör beaktas innan penicillinallergiska patienter behandlas med klindamycin.

Instruktioner:

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning ska inte användas för behandling av akuta luftvägsinfektioner orsakade av virus.

Eftersom terapeutiska koncentrationer av klindamycin i cerebrospinalvätskan inte kan uppnås bör Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning inte användas vid behandling av meningit.

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller bensylalkohol ja natrium

Detta läkemedel innehåller 9 mg bensylalkohol per ml lösning.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn. Clindamycin MIP 150 mg/ml ska därför endast användas till nyfödda (upp till 4 veckor gamla) efter noggrann risk-nytta-analys. Hos små barn (mindre än 3 år) ska Clindamycin MIP 150 mg/ml inte användas i mer än en vecka (på grund av ökad risk för ackumulering). Stora mängder bensylalkohol kan ansamlas i kroppen och kan orsaka biverkningar (vilket kallas ”metabolisk acidosis”). Detta bör beaktas hos gravida och ammande kvinnor, liksom hos patienter med lever- och njursjukdom.

Detta läkemedel innehåller 12 mg natrium per ml lösning.

En flaska med 2 ml lösning innehåller 24 mg natrium, motsvarande 1,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En flaska med 4 ml lösning innehåller 48 mg natrium, motsvarande 2,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En flaska med 6 ml lösning innehåller 72 mg natrium, motsvarande 3,6% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination av Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) ska undvikas när så är möjligt, eftersom en antagonistisk verkan på läkemedlets antibakteriella effekt har observerats in vitro.

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra muskelavslappande medel (t.ex. eter, tubokurarin och pankuroniumhalogenid). Som en följd av detta kan oväntade livshotande biverkningar uppträda under operation.

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

En stor studie på gravida kvinnor, där ca 650 nyfödda barn som exponerats under graviditetens första trimester undersöktes, visar att klindamycin inte har några negativa effekter på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Klindamycin passerar placentan. Det antas att en koncentration med terapeutisk effekt kan uppnås hos fostret. Vid användning under graviditet måste fördelarna och riskerna noggrant vägas mot varandra.

Amning

Klindamycin sprids i mänsklig bröstmjölk. Därför kan man inte utesluta risken för sensibilisering, diarré och jästkolonisering av slemhinnorna hos spädbarn. Vid användning under amning måste fördelarna och riskerna noggrant vägas mot varandra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klindamycin har låg eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. yrsel, somnolens, se 4.8) kan påverka koncentrationen och reaktionshastigheten och påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid behandling med klindamycin är gastrointestinala biverkningar som är vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) upp till mycket vanliga ($\geq 1/10$), inklusive buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré, främst i måttliga former. Dessa effekter är beroende av dosering och tillämpning och försvinner vanligtvis gradvis under eller efter behandlingen.

Att allergiska reaktioner uppträder är mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) till sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningar som uppträder i mycket sällsynta fall ($< 1/10\ 000$ patienter) men som kräver omedelbara motåtgärder är pseudomembranös enterokolit och anafylaktisk chock (se även avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner och anafylaktisk chock uppträder ibland redan efter första appliceringen.

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

b) Sammanfattning i tabellform av biverkningarna

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)
Blodet och lymfsystemet					
			Reversibla effekter på blodbilden av toxisk eller allergisk karaktär i form av trombocytopeni, leukopeni, eosinofili, neutropeni, granulocytopeni eller agranulocytos		
Immunsystemet					
			Läkemedelsfeber; Överkänslighet mot bensylalkohol	Anafylaktisk chock (med svullnad i ansikte, kärl eller struphuvud, andningssvårigheter upp till cirkulationskollaps, se även avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet					
		Neuromuskulär blockerande effekt (se avsnitt 4.5)		Smak- och luktperversioner	Yrsel, huvudvärk
Magtarmkanalen					
Gastrointestinala symtom t.ex. såsom buksmärta, illamående, kräkningar, diarré				Pseudomembranös enterokolit (se avsnitt 4.4)	Esofagit, glossit, stomatit
Lever och gallvägar					
		Lätt övergående ökning av serumtransaminaser		Övergående hepatit med kolestatisk gulsot	
Hud och subkutan vävnad					
		Allergiska reaktioner, t.ex. mässlingsliknande exantem, pruritus, urtikaria	Svullnad (t.ex. Quinckes ödem); Erythema exsudativum multiforme (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), Lyells syndrom; klåda, vaginit, desquamateous och bullös dermatit		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
			Svullnad i leder	Polyartrit	
Njurar och urinvägar					
					Akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
		Efter intramuskulär injektion: Reaktionen på injektionsstället som smärta, induration och sterila abscesser. Efter intravenös			Snabb intravenös applicering kan leda till intoleransreaktioner såsom värmekänsla, illamående och i sällsynta fall (\geq)

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)
		infusion: Reaktionen på infusionsstället som smärta och tromboflebit.			1/10 000, < 1/1 000) till allvarliga kardiovaskulära symtom (t.ex. hypotoni och hjärtstillestånd).*

* Därför ska Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning inte injiceras intravenöst utan endast infunderas. För detta ändamål måste Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning spädas i förväg (se även avsnitt 4.2, underkapitlet "Administreringssätt").

Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Specifika effekter av överdosering och berusning orsakad av klindamycin är inte kända. Klindamycin kan inte på ett enkelt sätt avlägsnas från blodet genom hemodialys eller peritonealdialys. Det finns ingen känd specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Klindamycin är ett halvsyntetiskt pyranosidantibiotikum. Pyranosider visar inte något samband med andra kända antibiotika.

ATC-kod

J01FF01

Verkningsmekanism

Verknings sättet för klindamycin är baserat på inhiberingen av proteinbiosyntesen på grund av bindning till 50S-subenheten hos den bakteriella ribosomen. Detta resulterar främst i en bakteriostatisk effekt.

PK/PD-förhållande

Effekten är främst beroende av hur länge koncentrationen av den aktiva substansen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av det orsakande agenset.

Resistensmekanismer

Resistens mot klindamycin kan baseras på följande mekanismer:

Resistensen hos Staphylococci och Streptococci bygger oftast på ökad inkorporering av metylgrupper i 23S rRNA (så kallad konstitutiv MLS_B resistens). Detta resulterar i en kraftigt minskad bindningsaffinitet mellan klindamycin och ribosomen. De flesta meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA)-isolaten visar den konstituerande MLS_B fenotypen och är därför resistenta mot klindamycin. Infektioner orsakade av stafylokocker som är resistenta mot makrolidantibiotika ska inte behandlas med klindamycin, inte ens vid bevisad *in vitro* känslighet, eftersom det finns risk för urval av mutanter med konstituerande MLS_B resistens under behandlingen.

Stammar med konstitutiv MLS_B resistens visar fullständig korsresistens mot klindamycin med linkomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) samt streptogramin B.

Brytpunkter

Testet för klindamycinkänslighet utförs med hjälp av det vanliga seriella spädningsförfarandet. Följande MIC-brytpunkter har ställts in för känsliga och resistenta bakterier:

DIN (Deutsches Institut für Normung) brytpunkter

Patogen	Känslig	Resistent
Alla bakterier inklusive anaerober	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) brytpunkter

Patogen	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25 mg/l	≥ 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. utom <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.25 mg/l	≥ 1 mg/l
Anaerober	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l

Prevalens av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör sökas vid behov när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt vid allvarliga infektioner eller om behandlingen misslyckas är det värt att eftersträva en mikrobiologisk diagnostik med identifiering av den orsakande agensen och dess känslighet för klindamycin.

Generellt känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokocker tillhörande Viridans-gruppen [^]
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (utom <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptococcus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Övriga mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^s
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Naturligt resistenta organismer
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>

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

- ° 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 streptokocker. Förekomsten av resistens kan variera beroende på streptokockerarter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En differentiering mellan klindamycinderivat är endast relevant fram till dess att den esterbindning som sker efter resorptionen separeras. Därefter finns klindamycin som fri bas (aktiv princip) i organismen. Estrarna betraktas därför som prodrogs.

Absorption:

Klindamycin-2-divätefosfat är en ester som är löslig i vatten och kan användas för parenteral administrering. Maximala plasmanivåer efter intramuskulär administrering av 300 mg är ca 6 µg/ml efter 3 timmar, medan efter intravenös administrering av 300 mg uppnås genomsnittliga plasmanivåer på 4-6 µg/ml efter 1 timme.

Distribution:

Bindningen av klindamycin till plasmaproteiner beror på koncentrationen och är mellan 60 och 94% under terapeutiska betingelser.

Klindamycin passerar lätt in i vävnader, passerar placentabarriären och förekommer i bröstmjölken. Koncentrationerna i den cerebrospinala vätskan är otillräckliga för behandling, även vid inflammatorisk meningit. Höga koncentrationer av klindamycin uppnås i benvävnaden.

Metabolism:

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen i levern. Några av derivaten är mikrobiologiskt aktiva. Sammedicinering som inducerar leverenzym minskar halveringstiden för klindamycin i kroppen.

Eliminering:

Elimineringen av klindamycin sker ungefär till 2/3 genom avföring och 1/3 genom urinen.

Halveringstiden i serum är cirka tre timmar för vuxna och cirka två timmar för barn. Vid nedsatt njurfunktion och måttlig till svår leverinsufficiens förlängs halvtiden.

Klindamycin kan inte lätt avlägsnas från blodet genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Symtom på förgiftning är minskad aktivitet hos djur och kramper.

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

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

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

Bensylalkohol (9 mg per ml injektionsvätska, lösning), dinatriumedetat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel är **inkompatibla** med Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning och får därför inte administreras som en blandad injektion: ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat och magnesiumsulfat. Om ett av dessa läkemedel måste appliceras parenteralt under behandling med klindamycininfosfat, måste injektionerna/infusionerna administreras separat.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter utspädning har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 24 timmar vid rumstemperatur (15° C - 25° C). Ur mikrobiologisk synvinkel ska utspädd produkt användas genast. Om produkten inte används genast är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8° C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får inte kylas eller frysas in. Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kristallisation kan inträffa under förvaring i kylskåp. Kristallerna upplöses vid uppvärmning till rumstemperatur, men försiktighet bör iaktas för att säkerställa att alla kristaller har återupplösts före applicering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (ofärgad typ I-glas) med proppar (bromobutylgummi) och snäpplock.

Clindamycin MIP 150 mg/ml injektionsvätska, lösning:

300 mg à 2 ml

Förpackningsstorlekar:	1x2ml, 5x2ml	injektionsflaskor
Buntförpackningar för klinisk användning:	10x2ml, 50x2ml, 100x2ml	injektionsflaskor

600 mg à 4 ml

Förpackningsstorlekar:	1x4ml, 5x4ml	injektionsflaskor
Buntförpackningar för klinisk användning:	10x4ml, 50x4ml, 100x4ml	injektionsflaskor

900 mg à 6 ml

Förpackningsstorlekar:	1x6ml, 5x6ml	injektionsflaskor
Buntförpackningar för klinisk användning:	10x6ml, 50x6ml, 100x6ml	injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Straße 41
D-66440 Blieskastel
Tyskland
Tel: + 49-68 42 / 9609-0
Fax: + 49-68 42 / 9609-355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17689

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.09.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 16.06.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.05.2022