

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 150 mg klindamysiiniä (fosfaattina).

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

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

Yksi 6 ml:n ampulli sisältää 900 mg klindamysiiniä (fosfaattina).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää enintään 7,72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos [injektioneste/infuusioneste]

Kirkas ja väritön tai lähes väritön liuos.

pH: 5,50 - 7,00

Osmolaliteetti 760-900 mOsm/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Noridem on tarkoitettu seuraavien klindamysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon aikuisille, nuorille ja  $\geq 1$  kuukauden ikäisille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- Luu- ja nivelinfektiot
- Krooninen sinuiitti
- Alempien hengitysteiden infektiot
- Vatsansisäiset infektiot
- Lantion alueen ja naisen sukuelinten infektiot
- Ihon ja pehmytkudosten infektiot
- Hammasinfektiot
- Bakteremian hoitoon, jota esiintyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin yllä luetelluista infektioista

ja

- *Toxoplasma gondii*- ja *Pneumocystis jirovecii* -bakteerin aiheuttamien opportunististen infektioiden hoito aikuispotilailla, joilla on immuunivajaus

Aerobisissa infektioissa klindamysiini on vaihtoehtoinen hoito, jos muut antibakteeriset aineet eivät ole aktiivisia tai ne ovat vasta-aiheisia (esim. penisilliinille allergia). Anaerobisten infektioiden tapauksessa voidaan harkita klindamysiinin käyttöä ensisijaisena valmisteena. Jos kyseessä on

polymikrobinen infektio, on harkittava käyttöä yhdessä sellaisen valmisteen kanssa, jolla on riittävä vaikutus gramnegatiivisia bakteereja vastaan.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

- vaikeiden infektioiden hoito: 1800–2700 mg klindamysiiniä vuorokaudessa 2–4 yötä suureen annokseen jaettuna yleensä yhdistettynä antibioottiin, joka tehoaa hyvin aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin.
- tai vähemmän komplisoituneiden infektioiden hoito 1200–1800 mg klindamysiiniä vuorokaudessa 3–4 yötä suureen annokseen jaettuna.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten enimmäisannos vuorokaudessa on tavallisesti 2700 mg klindamysiiniä 2–4 yötä suureen annokseen jaettuna. Henkeä uhkaavissa infektioiden on annettu enintään annoksia 4800 mg/vrk.

#### *Pediatriset potilaat*

Lapset (iältään yli kuukauden ja enintään 12 vuotta):

Vakavat infektiot: 15–25 mg/kg/vrk kolmeen tai neljään yötä suureen annokseen jaettuna.

Vaikeammat infektiot: 25–40 mg/kg/vrk kolmeen tai neljään yötä suureen annokseen jaettuna. Vaikeiden infektioiden yhteydessä suositellaan, että lapsille annetaan vähintään annos 300 mg/vrk painosta riippumatta.

Klindamysiini tulee annostella kokonaispainon perusteella liikalihavuudesta riippumatta.

Päivittäinen enimmäisannos ei saa olla suurempi kuin aikuisten annos.

#### Iäkkäät potilaat:

Klindamysiinifosfaatin annon jälkeinen puoliintumisaika, jakaantumistilavuus ja puhdistuma sekä imeytyminen pysyvät muuttumattomina iän lisääntyessä. Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen analysointi ei osoittanut, että toksisuus lisääntyisi iän mukana. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja normaali (iästä johtuen) munuaisten toiminta. Ks. kohdasta 4.4 muut huomioitavat tekijät.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos klindamysiini-valmistetta annetaan 8 tunnin välein. Plasman klindamysiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava, jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Pitoisuuden mittausta saattaa tuloksista riippuen osoittaa annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen tarpeelliseksi.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairauksien yhteydessä eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei kuitenkaan tarvitse pienentää, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Plasman pitoisuuksia on kuitenkin seurattava, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai jos hänellä on anuria. Pitoisuuden mittausta saattaa tuloksista riippuen osoittaa tarpeelliseksi annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen 8 tuntiin tai jopa 12 tuntiin.

#### Annostus hemodialyysin yhteydessä

Klindamysiiniä ei voi poistaa verestä hemodialyysin avulla. Siksi lisäannoksen antaminen ennen hemodialyysiä tai sen jälkeen ei ole tarpeen.

### Hoidon kesto

Jos potilaalla on tai epäillään olevan beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttama infektio, Klindamysiiniä -hoitoa pitää jatkaa vähintään 10 päivän ajan estämään reumakuumeen tai glomerulonefriitin kehittymistä.

### Antotapa

Clindamycin Noridem annetaan injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon. Clindamycin Noridem on laimennettava ennen sen antamista laskimoon ja infusoitava vähintään 10–60 minuutin kestoisena infuusiona. Pitoisuus saa olla enintään 18 mg klindamysiiniä/ml.

Lihakseen annettaessa Clindamycin Noridem annetaan laimentamattomana.

Yli 600 mg:n yksittäisiä lihaksensisäisiä (IM) injektioita ei suositella, eikä yli 1,2 g:n annosta yhden tunnin infuusiona.

Vaihtoehtoisesti lääkevalmiste voidaan antaa yhtenä nopeana ensimmäisen annoksen infuusiona ja sen jälkeen jatkuvana suonensisäisenä (IV) infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle tai linkomysiinille aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

### Yliherkkyys

Klindamysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikeita ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos yliherkkyyttä tai vaikeita ihoreaktioita ilmaantuu, klindamysiinin käyttö on keskeytettävä ja potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

### Allergia

Vaikeita allergisia reaktioita voi ilmaantua jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Tällaisessa tapauksessa klindamysiinihoito on lopetettava heti ja ryhdyttävä käyttöön vakiintuneisiin hätätoimenpiteisiin.

Klindamysiinihoito voi olla tietyissä tilanteissa vaihtoehtoinen hoitomuoto potilaille, jotka ovat allergisia penisilliinille (penisilliiniyliherkkyys). Klindamysiinin ja penisilliinin välillä ei ole raportoitu ristiallergiaa eikä näiden lääkeaineiden rakenteellisten erojen perusteella sitä myöskään odoteta esiintyvän. Yksittäisinä tapauksina on saatu tietoja klindamysiiniin liittyvästä anafylaksiasta (yliherkkyystä) potilailla, jotka ovat jo ennestään olleet allergisia penisilliinille. Tämä on huomioitava potilaan klindamysiinihoitokuurin aikana, jos potilas on allerginen penisilliinille.

### Koliitti

Klindamysiiniä saa käyttää vain vakavien infektioiden hoitoon. Harkitessaan klindamysiinin käyttöä, lääkärin on huomioitava infektio-tyyppi sekä potilaalle mahdollisesti kehittyvästä ripulista aiheutuva vaara, koska koliittitapauksia on raportoitu klindamysiinin hoidon aikana ja jopa kaksi tai kolme viikkoa sen jälkeen. Tällaista esiintyy todennäköisemmin iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille annetun rankan hoitokuurin jälkeen.

*Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on todettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *C. difficile*-ripulin (CDAD) kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussyö.

Hypervirentit *C. difficile* -kannat aiheuttavat lisääntyneitä sairastavuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat olla resistenttejä antibiootihoidolle ja vaatia kolektomiaa.

CDAD-ripuli on otettava huomioon aina, kun potilaalla esiintyy ripulia antibiootihoidon aloituksen jälkeen.

Huolellinen anamneesi on tällöin välttämätön, sillä CDAD-ripulia voi esiintyä jopa kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä.

Jos antibiootin, klindamysiini mukaan lukien, käytön aikana epäillään tai todetaan antibioottihoitoon liittyvä ripuli tai koliitti, tulee lääkkeen käyttö keskeyttää ja aloittaa heti tarpeelliset hoitotoimenpiteet. Antiperistalttisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa.

#### Varotoimenpiteet

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on

- maksan tai munuaisten toiminnan heikkenemistä (ks. kohta 4.2)
- hermolihajohdotuksen häiriöitä (myasthenia gravis, Parkinsonin tauti tms.) sekä
- esiintynyt aiemmin ruoansulatuselimistön häiriöitä (esim. aiempi paksusuolen tulehdus)
- atooppinen sairaus

#### Bolusinjektio

Laskimoon annetusta nopeasta injektioista saattaa aiheutua vakavia vaikutuksia sydämeen (ks. kohta 4.8) ja sitä on vältettävä.

#### Laboratoriotestit hoidon aikana

Alle vuoden ikäisiä pikkulapsia hoidettaessa ja pitkäaikaishoidon (10 päivän pituisen hoidon) yhteydessä, veriarvoja samoin kuin maksan ja munuaisten toimintaa, on seurattava säännöllisin väliajoin.

#### Akuutti munuaisvaurio

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).

#### Ei-herkät infektiot

Klindamysiinin pitkäaikainen ja toistuva anto voi johtaa superinfektioiden kehittymiseen ja/tai resistenttien taudinaiheuttajien tai hiivojen pesiytymiseen ihoon ja limakalvoihin.

Klindamysiiniä - ei saa antaa, jos potilaalla on viruksen aiheuttama akuutti hengitystieinfektio.

Klindamysiini ei sovellu meningiitin hoitoon, koska aivo-selkäydinnesteessä saavutettava antibioottipitoisuus on liian pieni.

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja asianmukaista annosta vastasyntyneille alle kuukauden ikäisille ei ole varmistettu.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,72 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,39 % suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.”

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

#### K-vitamiiniantagonistit

Koagulaatiotestien (PT/INR) kohonneita arvoja ja/tai verenvuotoja on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet klindamysiiniä yhdessä K-vitamiiniantagonistien kanssa (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni). Tämän vuoksi K-vitamiiniantagonistihoidon saavien potilaiden hyytymisarvoja tulee seurata säännöllisesti.

#### Erytromysiini

Klindamysiinin yhdistämistä erytromysiiniin on vältettävä aina, kun se on mahdollista, koska tällöin on havaittu in vitro antagonistista vaikutusta valmisteeseen antibakteeriseen tehoon.

## Linkomysiini

Taudinaiheuttajilla esiintyy ristiresistenssiä klindamysiinille ja linkomysiinille.

## Neuromuskulaariset salpaajat

Klindamysiiniä saattaa hermo-lihasliitosta salpaavien ominaisuuksiensa vuoksi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta. Tämän seurauksena leikkauksen aikana saattaa ilmaantua odottamattomia, henkeä uhkaavia haittavaikutuksia.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten suurentaa klindamysiinin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ovat esimerkiksi itrakonatsoli, vorikonatsoli, 5 klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri ja kobisistaatti. Varovaisuutta suositellaan, jos klindamysiiniä käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Näiden entsyymien induktorit saattavat suurentaa klindamysiinin puhdistumaa, jolloin sen pitoisuus plasmassa pienenee. Prospektiivisessa tutkimuksessa, jossa klindamysiiniä annettiin suun kautta yhdessä voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiin kanssa, klindamysiinin minimipitoisuudet pienenevät 80 %. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien, kuten rifampisiin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsopiinin, 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

Raskaana olevilla naisilla tehdyssä laajassa tutkimuksessa, jossa tutkittiin noin 650 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana valmistellee altistunutta vastasyntynyttä, ei havaittu epämuodostumien lisääntyneen. Tästä huolimatta klindamysiinin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana systeemisesti annetun klindamysiinin ei todettu nostavan synnynnäisten epämuodostumien esiintymistiheyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Klindamysiini läpäisee istukan. Sikiöön epäillään pääsevän pitoisuuksia, joilla on hoitovaikutuksia.

Eläintutkimukset eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Clindamycin Noridem valmistetta tulee antaa vain, kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

### Imetys

Klindamysiini erittyy äidinmaitoon, ja on olemassa vaikutusten riski hoidettujen naisten rintaruokinnassa oleville vatsasyntyneille/imeväisikäisille. Näitä vaikutuksia ovat herkistymisen, ihottuman, ripulin, veren ulosteessa ja hiivapesäkkeiden riski. Clindamycin Noridem-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Klindamysiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Clindamycin Noridem valmisteella on lievä tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutukset, kuten huimaus, unisuus ja päänsärky, saattavat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Yksittäisissä tapauksissa on havaittu haittavaikutuksia (esim. anafylaktinen sokki) (ks. kohta 4.8), jotka johtavat siihen, että potilas on epävarmojen liikkeiden vuoksi kyvytön toimimaan tieliikenteessä tai käyttämään koneita sekä työskentelemään ilman sopivia varotoimenpiteitä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### a) Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Pseudomembraanoottinen koliitti <sup>*#</sup>				<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti <sup>*</sup> , emätintulehdus <sup>*</sup>
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi <sup>*</sup> , neutropenia, trombositopenia <sup>*</sup> , leukopenia, eosinofilia				
Immuunijärjestelmä				lääkekuume	anafylaktinen reaktio <sup>*#</sup>	anafylaktinen sokki <sup>*</sup> , anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyys <sup>*</sup>
Hermosto			makuhäiriö, hermolihaslaitosta salpaava vaikutus			Päänsärky, uneliaisuus, heitehuimaus
Sydän			Sydänkeuhkopysähdys <sup>§</sup>			
Verisuonisto		tromboflebiitti	hypotensio <sup>§</sup>			
Ruoansulatuselimistö	ripuli, mahakipu, oksentelu, pahoinvointi					
Maksa ja sappi					ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattista keltaisuutta	keltaisuus <sup>*</sup>
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen eksanteema, morbilliforminen eksanteema <sup>*</sup> , nokkosihottuma		toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-	ihottuma ja rakkuloiden muodostuminen	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys-

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, Lyellin oireyhtymä, angioedeema, hilseilevä ihotulehdus* vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, vaginiitti	(yliherkkyys reaktio)	oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*
Luusto, lihakset ja sidekudos					Moniniveltulehdus	
Munuaiset ja virtsatie						Akuutti munuaisvaurio <sup>#</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			kipu, injektiokohdan märkäpesäke			injektiokohdan ärsytys*
Tutkimukset		poikkeavat maksan toimintakoetulokset				

\* markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

# ks. kohta 4.4

§ Muutamia tapauksia on raportoitu laskimoon liian nopeasti annetun injektion jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostusoireita ei ole tähän mennessä havaittu. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi ovat tehottomia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Clindamysin Noridem annetaan lihakseen tai laskimoon, joten mahahuuhtelusta ei ole hyötyä

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; Linkosamidit, ATC-koodi: J01FF01

#### Vaikutusmekanismi

Klindamysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 50S-alaosaan ja estää proteiinisynteesin. Klindamysiinin vaikutustapa on pääasiassa bakteriostaattinen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho on lähinnä riippuvainen sen ajan pituudesta, jolloin lääkeainepitoisuus on suurempi kuin taudinaiheuttajalle määritelty pienin estävä pitoisuus (minimum inhibitory concentration, MIC).

#### Resistenssin mekanismi(t)

Klindamysiiniresistenssi saattaa johtua seuraavista mekanismeista: Resistenssi stafylokokkeille ja streptokokeille perustuu usein metyyliiryhmiin, jotka sitoutuvat lisääntyvässä määrin 23S rRNA:an (ns. konstitutiivinen MLSB-resistenssi), jolloin klindamysiinin sitoutumisen affiniteetti ribosomiin vähenee huomattavasti.

Suurimmassa osassa metisilliinille resistenteistä *S. aureus* (MRSA) -kannoista on havaittu konstitutiivista MLSB-tyyppistä resistenssiä ja ne ovat sen vuoksi resistenttejä klindamysiinille. Makrolideille resistenttien stafylokokkien aiheuttamia infektoita ei saa hoitaa klindamysiinilla, myöskään silloin kun herkkyys on osoitettu in vitro, koska hoito voi johtaa konstitutiivisesti MLSB-resistenttien mutaatioiden valikoitumiseen. Klindamysiinin ja linkomysiinin, makrolidien (esim. atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin, roksitromysiinin, spiramysiinin) sekä streptogramiini B:n välillä on osoitettu konstitutiivisesti MLSBresistenttien kantojen osalta täydellinen ristiresistenssi.

### Raja-arvot

Klindamysiinitesteissä on käytetty yleisiä laimennussarjoja. Herkille ja resistenteille taudinaiheuttajille määriteltiin seuraavat MIC-arvot:

EUCAST (versio 13.0, voimassa 1.1.2023 lähtien)

#### Kliiniset raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G) <sup>1, 2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit <sup>4</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. <sup>5</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Indusoituvaa klindamysiiniresistenssiä voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos tällaista ei havaita, mikrobi raportoidaan herkäksi. Jos tällaista havaitaan, mikrobi raportoidaan resistentiksi, ja raporttiin pitää lisättäväksi kommentti: ”Klindamysiiniä voidaan edelleen käyttää lievempien iho- ja pehmytkudosinfektioiden lyhytaikaiseen hoitoon, koska oleellisen resistenssin kehittyminen tällaisen hoidon aikana ei ole todennäköistä”.

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

<sup>3</sup> Indusoituvaa klindamysiiniresistenssiä voidaan havaita makrolidin aiheuttamana klindamysiiniaktiivisuuden antagonismina. Jos tällaista ei havaita, mikrobi raportoidaan herkäksi. Jos tällaista havaitaan, mikrobi raportoidaan resistentiksi.

<sup>4</sup> Indusoituvaa klindamysiiniresistenssiä voidaan havaita makrolidiaineen antagonismin klindamysiiniaktiivisuuden suhteen. Jos tällaista ei havaita, ilmoita kliinisten raja-arvojen mukaisesti testatuksi. Jos tällaista havaitaan, ilmoita resistentiksi.

<sup>5</sup> Korynebakteereissa voi esiintyä indusoituvaa klindamysiiniresistenssiä. Tämä voidaan havaita makrolidiaineen antagonismin klindamysiiniaktiivisuuden suhteen. Kliinistä merkitystä ei tunneta. Testaussuosituksia ei tällä hetkellä ole.

### Hankitun resistenssin vallitsevuus

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa olla tietyn lajin osalta erilainen eri maantieteellisillä alueilla ja eri ajankohtina, joten paikallista tietoa resistenssistä toivotaan saatavan erityisesti vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssin vallitsevuuden perusteella tietyn lääkeaineen käytön hyödyllisyys on ainakin joidenkin infektioyhteyksien osalta kyseenalainen. Etenkin vaikeiden infektioiden yhteydessä tai hoidon epäonnistuessa suositellaan mikrobiologisen diagnoosin tekemistä ja taudinaiheuttajan varmistamista



sekä lisäksi varmistamaan sen herkkyys klindamysiinille.

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

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

<b>Luontaisesti resistentit organismit</b>
<b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobiset mikro-organismit</b>
<i>Clostridioides difficile</i>
<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Klindamysiini johdokset eroavat toisistaan vain niiden imeytymisaikajankohdan ja esterien jakautumiseen saakka. Tämän jälkeen klindamysiini on elimistössä vapaana emäksenä (aktiivinen muoto). Näitä estereitä on pidettävä aihiolääkkeinä.

Klindamysiini fosfaatti on parenteraalisesti käytettäväksi tarkoitettu vesiliukoinen esteri. Kolmen tunnin kuluttua 300 mg:n lihakseen annetusta injektioista seerumin huippupitoisuudet ovat noin 6 µg/ml. Yhden tunnin kuluttua 300 mg:n laskimoon annetusta annoksesta seerumin keskimääräiset pitoisuudet ovat noin 4–6 µg/ml.

### Jakautuminen

Klindamysiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu pitoisuudesta, ja hoidollisilla pitoisuuksilla se on 40–94 %.

Klindamysiini jakautuu tehokkaasti kudoksiin, läpäisee istukkaesteen ja erittyy rintamaitoon. Aivokalvojen tulehduksen yhteydessä diffuusio lukinkalvo-onteloon on riittämätöntä. Suuria pitoisuuksia saavutetaan luukudoksessa, nivelvoiteessa, vatsakalvonesteessä, pleuranesteessä, ysköksissä ja märkäeritteessä. Seerumin samanaikaisiksi lääkepitoisuuksiksi on raportoitu seuraavat: luukudoksessa 40 % (20–75 %), nivelvoiteessa 50 %, vatsakalvonesteessä 50 %, pleuranesteessä 50–90 %, ysköksissä 30–75 % ja märkäeritteessä 30 %

### Metabolia

Klindamysiini metaboloituu ensisijaisesti maksassa.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan ja suoliston mikrosomeilla osoittivat, että klindamysiini hapettuu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, mihin CYP3A5 osallistuu vähäisessä määrin, jolloin muodostuu klindamysiinisulfoksidiä (päämetaboliitti) ja N-demetyyliklindamysiiniä (vähäisempi metaboliitti). Klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on noin 3 tuntia aikuisilla ja noin 2 tuntia lapsilla. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, puoliintumisaika on pidentynyt.

Osa metaboliiteista on mikrobiologisesti aktiivisia (N-demetyyli ja sulfoksidi). Maksan entsyymejä indusoivat lääkkeet lyhentävät klindamysiinin keskimääräistä retentioaikaa elimistössä.

### Eliminaatio

Klindamysiiniannoksesta 2/3 erittyy ulosteiden mukana ja 1/3 erittyy virtsan mukana. Alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Klindamysiiniä ei voi poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

*Obeesit pediatriiset potilaat (ikä 2 – < 18 vuotta) ja obeesit 18–20-vuotiaat aikuiset*

Obeeseista pediatriasta potilaista (ikä 2 – < 18 vuotta) ja obeeseista 18–20-vuotiaista aikuista saatujen farmakokineettisten tietojen analyysi osoitti, että klindamysiinin puhdistuma ja jakautumistilavuus (painon mukaan normalisoituna) ovat verrannolliset obeesista riippumatta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myrkytyksen oireita ovat eläinten vähentynyt aktiivisuus ja kouristukset.

Kun koirille annettiin toistuvia klindamysiiniannoksia (lihakseen), ALAT- ja ASAT-arvojen raportoitiin suurentuneen sekä maksan painon hieman lisääntyneen, mutta morfologisia muutoksia ei dokumentoitu. Klindamysiinin pitkäaikainen anto koirille vaurioitti mahalaukun limakalvoa ja sappirakkoa.

Pistoskohdassa havaittiin paikallisia reaktioita (tulehduksia, verenvuotoja ja kudonvaurioita), kun valmistetta annettiin lihakseen ja ihon alle, mutta käytetyn liuoksen pitoisuus ylitti huomattavasti hoidossa käytettävät enimmäispitoisuudet.

#### Karsinogeenisuus

Klindamysiinin tuumorigeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaisia eläinkokeita.

#### Mutageenisuus

Suoritettuihin genotoksisuuden testeihin kuuluvat mikrotumatesti rotilla ja Ames Salmonella Reversion -testi. Molempien kokeiden tulokset olivat negatiivisia.

#### Reproduktiotoksisuus

Alkiotutkimuksissa sikiön kehittymistä rotilla oraalisen annon jälkeen ja alkion sikiön kehitystutkimuksissa rotilla ja kaneilla sen jälkeen, kun klindamysiiniä oli annettu ihon alle, kehitystoksisuutta havaittiin vain annoksilla, jotka johtivat emotoksisuuteen.

Lisääntymistoksisuustutkimukset rotilla ja kaneilla, kun klindamysiiniä annettiin suun kautta (ainoastaan rotille) ja ihon alle, eivät osoittaneet hedelmällisyys- tai sikiövaurioita, lukuun ottamatta annoksia, jotka aiheuttivat toksisuutta emolle.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti  
Natriumhydroksidi 5N (pH:n säätöön)  
Suolahappo 5N (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat vaikuttavat aineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinin kanssa: ampicilliini, aminofylliini, barbituraatit, kalsiumglukonaatti, keftriaksoninatrium, siprofloksasiini, difenyylihydantoiini, idarubisiinihydrokloridi, magnesiumsulfaatti, fenytoiininatrium ja ranitidiinihydrokloridi. Klindamysiinisuolojen liuoksilla on alhainen pH-arvo, joten emäksisten valmisteiden tai lääkevalmisteiden, jotka eivät ole stabiileja alhaisessa pH:ssa, voidaan olettaa olevan yhteensopimattomia.

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

### 6.3 Kesto aika

12 kuukautta

#### Laimentamisen jälkeen:

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia 25°C:n lämpötilassa, ja 2-8 °C natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi 50 mg/ml (5 %) liuoksilla, klindamysiinipitoisuuksina 6 mg/ml ja 18 mg/ml kun laimennus on tehty polypropyleeni-infuusioipussiin.

Mikrobiologiselta kannalta, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, infuusioliuos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Tyyppin I kirkas lasiampulli sisältää 2 ml, 4 ml tai 6 ml liuosta, pakattu 1, 5, 10 tai 25 ampullin pahvilaatikoihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Klindamycin Noridem on laimennettava ennen sen antamista laskimoon (pitoisuus enintään 18 mg klindamysiiniä millilitraa kohden) ja infusoitava vähintään 10–60 minuutin kestoisena infuusiona (enintään 30 mg/min). Sitä ei saa koskaan injisoida boluksena laskimoon.

<b>Klindamysiinin annos</b>	<b>Liuottimen määrä</b>	<b>Infusion vähimmäiskesto</b>
300 mg	50 ml	10 minuuttia
600 mg	50 ml	20 minuuttia
900 mg	50 -100 ml	30 minuuttia
1200 mg	100 ml	60 minuuttia

Klindamycin Noridem voidaan laimentaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml glukoosiliuoksella (5%).

Valmiste annetaan lihakseen, jos sitä ei voida jostakin syystä antaa infuusiona laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja myös laimentamisen jälkeen. Käytä vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Noridem Enterprises Ltd.,  
Evagorou & Markariou,  
Mitsi Building 3, Office. 115,  
10 65 Nicosia  
Cypern

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40201

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.05.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 150 mg klindamycin (som fosfat).

En 2 ml ampull innehåller 300 mg klindamycin (som fosfat).

En 4 ml ampull innehåller 600 mg klindamycin (som fosfat).

En 6 ml ampull innehåller 900 mg klindamycin (som fosfat).

#### Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller upp till 7,72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning [Injektion/infusion]

Klar och färglös till nästan färglös lösning.

pH: 5,50 – 7,00

Osmolalitet: 760-900 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Noridem är avsett för behandling av följande allvarliga infektioner orsakade av klindamycinkänsliga mikroorganismer hos vuxna, ungdomar och barn  $\geq 1$  månad (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Skelett- och ledinfektioner
- Kronisk bihåleinflammation
- Infektioner i de nedre luftvägarna
- Intraabdominala infektioner
- Bäck- och kvinnliga genitalinfektioner
- Hud- och mjukdelsinfektioner
- Tandinfektion
- Behandling av bakteremi som associeras med eller misstänks vara associerad med någon av ovanstående infektioner

och

- Behandling av opportunistiska infektioner från *Toxoplasma gondii* och *Pneumocystis jirovecii* hos vuxna patienter med nedsatt immunförsvar.

Vid aeroba infektioner utgör klindamycin en alternativ behandling om andra antibakteriella läkemedel är inaktiva eller kontraindicerade (t.ex. vid allergi mot penicilliner). Vid anaeroba infektioner kan behandling med klindamycin som förstahandsval övervägas. Vid polymikrobiell infektion bör kombination med ett läkemedel med tillräcklig aktivitet mot gramnegativa bakterier övervägas.

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: 1800 till 2700 mg klindamycin dagligen uppdelat på 2 till 4 lika stora doser, vanligtvis i kombination med ett antibiotikum med god aktivitet mot aeroba gramnegativa bakterier.
- eller för behandling av mindre komplicerade infektioner: 1200 till 1800 mg klindamycin dagligen administrerat i 3 till 4 lika stora doser.

Normalt är den maximala dagliga dosen för vuxna och ungdomar äldre än 12 år 2700 mg klindamycin i 2 till 4 lika stora doser. Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

#### *Pediatrisk population*

Barn äldre än 1 månad upp till 12 år:

Vid allvarliga infektioner: 15–25 mg/kg och dygn uppdelat på 3 till 4 lika stora doser.

Vid mycket allvarliga infektioner: 25–40 mg/kg och dygn uppdelat på 3 till 4 lika stora doser, och med lägsta rekommenderade dos 300 mg/dygn oavsett kroppsvikt.

Klindamycin ska doseras baserat på total kroppsvikt oavsett övervikt.

Den maximala dagliga dosen bör inte överstiga den för vuxna.

#### Äldre

Halveringstiden, distributionsvolymen, clearance och absorptionsgraden efter administrering av klindamycininfosfat förändras inte av ökad ålder. Analys av data från kliniska studier har inte avslöjat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Därför krävs ingen dosjustering hos äldre patienter med normal leverfunktion och normal (beroende på ålder) njurfunktion. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som bör beaktas.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leversjukdom av måttlig till svår grad förlängs eliminationshalveringstiden för klindamycin. En dosreduktion är vanligtvis inte nödvändig om klindamycin administreras var 8:e timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin bör följas hos patienter med svår leverinsufficiens. Beroende på plasmakoncentration kan en minskning av dos eller ökning av doseringsintervall bli nödvändig.

#### Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion förlängs eliminationshalveringstiden. Dosreduktion är inte nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Plasmakoncentrationen ska följas hos patienter med uttalad njursvikt eller anuri. Beroende på plasmakoncentration kan en minskning av dos eller ökning av doseringsintervall med 8 eller till och med 12 timmar bli nödvändig.

#### Dosering vid hemodialys

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

#### Behandlingens varaktighet

Vid bevisade eller misstänkta infektioner med  $\beta$ -hemolytiska streptokocker bör behandlingen med klindamycin fortsätta i minst 10 dagar för att skydda mot efterföljande reumatisk feber eller glomerulonefrit.

#### Administreringssätt

Clindamycin Noridem administreras som intramuskulär injektion eller intravenös infusion. Clindamycin Noridem måste spädas före intravenös administrering och ska infunderas under minst 10–60 minuter. Koncentrationen av klindamycin bör inte överstiga 18 mg/ml. Vid intramuskulär administrering ska Clindamycin Noridem användas utspädd

Överskridning av 600 mg klindamycin som en intramuskulär (i.m.) singeldos rekommenderas inte, och inte heller överskridning av en singeldos på 1,2 g klindamycin i en 1-timmes-infusion.

Alternativt kan en intravenös första dos ges som en snabb infusion och följas av en kontinuerlig intravenös (i.v) infusion.

För spädningsinstruktioner före administrering, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått behandling med klindamycin. Om en överkänslighetsreaktion eller en allvarlig hudreaktion inträffar, ska behandlingen avbrytas och lämplig behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

#### Allergi

Allvarliga allergiska reaktioner kan uppstå redan efter den första dosen. I detta fall måste klindamycinbehandling avbrytas omedelbart och akut omhändertagande påbörjas genast.

Klindamycinbehandling kan vara en alternativ behandlingsform för patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Det har inte förekommit några rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin. Korsallergi förväntas inte på grund av strukturella skillnaderna mellan substanserna. I enskilda fall finns dock information om anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin hos personer med en redan existerande penicillinallergi. Detta bör beaktas när klindamycin övervägs till dessa patienter.

#### Kolit

Klindamycin 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.

Utveckling av *Clostridioides difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive klindamycin. Det sträcker sig från mild diarré till dödlig kolit.



Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala floran i tjocktarmen vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. *C. difficile* producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD och är en primär orsak till "antibiotikaassocierad kolit".

Hypervirulenta stammar av *C. difficile* är associerade med ökad sjuklighet och mortalitet eftersom sådana infektioner kan vara resistenta mot antibiotikabehandling 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

#### Försiktighetsåtgärder

Försiktighet bör iaktas hos patienter med

- nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2),
- störningar i neuromuskulär transmission (Myastenia gravis, Parkinsons sjukdom etc.) eller
- historia av gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare inflammationer i tjocktarmen).
- atopiska sjukdomar.

#### Bolös injektion

Snabb intravenös injektion kan orsaka hjärtstillestånd och måste därför undvikas (se avsnitt 4.8).

#### Laboratorietester under behandlingen

Hos spädbarn under ett år och vid långtidsbehandling (längre än 10 dagar), ska blodbild, leverfunktion och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

#### Akut njurskada

Akut njurskada och 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).

#### Behandlingsresistenta infektioner

Långvarig och upprepad behandling med klindamycin kan leda till en superinfektion och/eller kolonisering med resistenta patogener eller jäst på hud och slemhinnor.

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

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

#### Pediatrik population

Säkerhet och lämplig dosering hos spädbarn yngre än en månad har inte fastställts.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 7,72 mg natrium per ml, vilket motsvarar 0,39 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

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

#### Vitamin K-antagonister

Ökade koagulationsvärden (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin,

acenokumarin och fluindion). Koagulationen bör därför övervakas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

#### Erytromycin

Undvik om möjligt kombinationen klindamycin och erytromycin eftersom en antagonistisk effekt av antibakteriell verkan har observerats *in vitro*.

#### Linkomycin

Det finns korsresistens hos patogener mot klindamycin och lincomycin.

#### Neuromuskulära blockerande medel

Klindamycin har neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av muskelavslappande medel. Det kan leda till oväntade livshotande händelser under operation.

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, och i mindre utsträckning av CYP3A5, till huvudmetaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A4-hämmare är itrakonazol, voriconazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet rekommenderas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin och sänka plasmakoncentrationen. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin, sågs ca 80 % lägre dalvärde av klindamycin om det gavs samtidigt med rifampicin som är en stark inducerare av CYP3A4. Patienter bör övervakas avseende eventuell försämrad behandlingseffekt om klindamycin används samtidigt om starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital.

*In vitro*-studier indikerar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymen är därför osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan oralt administrerat klindamycin hämma CYP3A4 i tarmen. Kliniskt betydelsefulla effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

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

### Graviditet

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 för klindamycin under graviditet.

I kliniska prövningar med gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av medfödda avvikelser. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor under graviditetens första trimester.

Klindamycin passerar placentan. Det antas att en koncentration med terapeutisk effekt kan uppnås i fostret.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Klindamycin Noridem ska endast administreras när inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga.

### Amning

Klindamycin utsöndras i modersmjölk och det finns risk för effekter hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade kvinnor. Dessa effekter är risk för sensibilisering, hudutslag, diarré, blod i avföringen och kolonisering av jäst. Klindamycin Noridem ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Djurstudier visade inga effekter på fertiliteten. Det finns inga data om inverkan av klindamycin på fertiliteten hos människor.

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

Clindamycin Noridem har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel, sömnhet och huvudvärk kan begränsa förmågan att köra bil och använda maskiner.

I enstaka fall har biverkningar (t.ex. anafylaktisk chock) observerats (se avsnitt 4.8) som inneburit att patient har varit oförmögen att framföra fordon eller använda maskiner och arbeta utan lämpliga försiktighetsåtgärder på grund av ostadighet.

#### 4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar biverkningar efter organsystem och frekvens. Biverkningarna har identifierats i kliniska prövningar och i övervakning efter marknadsföring.

Frekvensgrupperingen definieras enligt följande konvention:

Mycket vanligt ( $\geq 1/10$ )

Vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ )

Okänd (kan inte uppskattas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		pseudomembranös kolit <sup>*,#</sup>				kolit orsakad av <i>Clostridioidea difficile</i> <sup>*</sup> , vaginal infektion
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos <sup>*</sup> , neutropeni <sup>*</sup> , trombocytopeni <sup>*</sup> , leucopeni <sup>*</sup> , eosinofili				
Immunsystemsjukdomar				läkemedelsfever	anafylaktisk reaktion <sup>*,#</sup>	anafylaktisk chock <sup>*</sup> , anafylaktoid reaktion <sup>*</sup> , överkänslighet <sup>*</sup>
Centrala och perifera nervsystemet			dysgeusia, neuromuskulär blockerande effekt			huvudvärk, sömnhet, yrsel
Hjärtsjukdomar			hjärt- och andningsstillstånd <sup>§</sup>			
Vaskulära sjukdomar		tromboflebit	hypotoni <sup>§</sup>			
Magtarmkanalen	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående					
Lever och gallvägar					övergående hepatit med kolestatisk gulsot	gulsot <sup>*</sup>
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		makulopapulär exantem, morbilliformt exantem <sup>*</sup> , urticaria		toxisk epidermal nekrolysis (TEN) <sup>*</sup> , Stevens-Johnsons syndrom (SJS) <sup>*</sup> , Lyells syndrom, angioödem <sup>*</sup> , exfoliativ dermatit <sup>*</sup> bullös	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)	läkemedelreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) <sup>*</sup> , akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) <sup>*</sup>

				dermatit*, erythema multiforme*, klåda, vaginit		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Polyartrit	
Njur- och urinvägssjukdomar						akut njurskada <sup>#</sup>
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			smärta, abscess vid injektionsstäl- let			irritation vid injektionsstället*
Utredningar		onormalt leverfunktionstest				

\* Biverkningar identifierade från erfarenheter efter marknadsföring

# se avsnitt 4.4

§ Sällsynta fall 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55 00034

FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga överdossymtom har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är ineffektiva. Det finns ingen känd specifik antidot. Clindamycin Noridem administreras via i.m. eller i.v och därför är ventrikelsköljning inte en användbar metod.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning; Linkosamider, ATC-kod: J01FF01

#### Verkningsmekanism

Klindamycin binder till 50S-subenheten i den bakteriella ribosomen och hämmar proteinsyntesen. Klindamycin har en övervägande bakteriostatisk verkan.

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin kan bero på följande mekanismer:

Resistens mot stafylokocker och streptokocker baseras 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 orsakade 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 visar fullständig korsresistens mellan klindamycin och lincomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) och streptogramin B.

### Brytpunkter

Vanliga spädningsserier används för klindamycintestning. Nedanstående tabell innehåller brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), Version 13.0, giltig från 2023-01-01.

#### Kliniska brytpunkter

Patogen	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (groups A, B, C, G) <sup>1,2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> tillhörande Viridansgruppen <sup>4</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. <sup>5</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som känsligt. Om det upptäcks, rapportera som resistent och överväg att lägga till denna kommentar till rapporten: "Klindamycin kan fortfarande användas för korttidsbehandling av mindre allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner eftersom det är osannolikt att konstitutiv resistens utvecklas under sådan behandling".

<sup>2</sup> Den kliniska betydelsen av inducerbar klindamycinresistens vid kombinationsbehandling av allvarliga *S. pyogenes*-infektioner är inte känd.

<sup>3</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som känsligt. Om det upptäcks, rapportera som resistent.

<sup>4</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som testat enligt de kliniska brytpunkterna. Om det upptäcks, rapportera som resistent.

<sup>5</sup> Inducerbar klindamycinresistens kan förekomma hos *Corynebacterium*. Detta kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Den kliniska betydelsen är okänd. Det finns för närvarande ingen rekommendation för testning.

#### 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 allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Speciellt vid svåra infektioner eller terapivikt rekommenderas mikrobiologisk diagnos med verifiering av patogenen och dess känslighet för klindamycin.

Vanligen känsliga arter
<b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci</i> i "viridans"-gruppen <sup>o^</sup>
<b><i>Anaeroba mikroorganismer</i></b>
<i>Actinomyces israelii</i> <sup>o</sup>

<i>Bacteroides</i> spp. ° (exkl. <i>B. fragilis</i> )
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. °
<i>Veillonella</i> spp. °
<b>Övriga mikroorganismer</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>

<b>Arter för vilka förvärd resistens kan vara ett problem</b>
<b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistenta) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>§</sup>
<b><i>Anaeroba mikroorganismer</i></b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

<b>Naturligt resistenta organismer</b>
<b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>Anaeroba mikroorganismer</i></b>
<i>Clostridioides difficile</i>
<b><i>Andra mikroorganismer</i></b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Inga uppdaterade data fanns tillgängliga när tabellerna offentliggjordes. Primärlitteratur, vetenskaplig standardlitteratur och terapeutiska rekommendationer förutsätter känslighet.

§ Inneboende känslighet hos de flesta isolaten visar mellanliggande resistens.

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

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på vilka streptokockarter som finns.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Klindamycinderivat skiljer sig endast i sin tid för absorption och delning av estrarna. Efteråt finns klindamycin i kroppen som en fri bas (aktiv form). Estrarna bör anses vara prodrugs.

Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral injection. Tre timmar efter intramuskulär administrering av 300 mg är maximala serumnivåer ca. 6 mikrogram/ml. En timme efter intravenös administrering av 300 mg är serumkoncentrationen i medel ca. 4–6 mikrogram/ml.

### Distribution

Klindamycins plasmaproteinbindningsgrad är koncentrationsberoende och ligger inom det terapeutiska intervallet mellan 40–94 %.

Klindamycin distribueras lätt till vävnader, passerar genom placentabarriären och distribueras i bröstmjölk. Diffusion till det subaraknoidalrummet är otillräcklig även om hjärnhinnorna är inflammerade. Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, pleuravätska, expektorationer och var. Följande samtidiga serumkoncentrationer av den aktiva substansen har rapporterats: i benvävnad 40 % (20–75 %), i synovialvätska 50 %, i peritonealvätska 50 %, i pleuravätska 50–90 %, i expektorationer 30–75 % och i var 30 %.

### Metabolism

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen i levern.

In vitro-studier på humana lever- och tarmmikrosomer indikerar att klindamycin huvudsakligen oxideras av CYP3A4, med mindre bidrag från CYP3A5, och bildar klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylklindamycin.

Klindamycins halveringstid i serum är ca. 3 timmar hos vuxna och ca. 2 timmar hos barn. Vid njurinsufficiens och måttlig till svår leverinsufficiens förlängs halveringstiden.

Vissa metaboliter är mikrobiologiskt aktiva (N-desmetyl och sulfoxid). Läkemedel som fungerar som enzyminducerare i levern förkortar den genomsnittliga retentionstiden för klindamycin i kroppen.

### Eliminering

Klindamycin elimineras till 2/3 via feces och till 1/3 via urinen. Mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen.

Klindamycin kan inte dialyseras.

*Överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till under 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år:*

Analys av farmakokinetiska data från överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till under 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år visade att klindamycinclearance och distributionsvolym normaliserade till total kroppsvikt var jämförbara med normalviktiga patienter.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förgiftningssymtom hos djur är visade sig som minskad aktivitet och kramper.

Efter upprepade doser klindamycin intramuskulärt till hundar rapporterades en ökning av ASAT och ALAT och en lätt ökning av levervikten utan synliga morfologiska förändringar. Långvarig administrering av klindamycin till hundar inducerade 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.

### Karcinogenicitet

Långtidsstudier på djur för att utvärdera den karcinogena potentialen hos klindamycin har inte utförts.

### Mutagenicitet

Utförda genotoxiska tester inkluderar ett mikronukleustest på råttor och ett Ames Salmonella Reversion-test. Resultaten från båda testerna var negativa.

### Reproduktionstoxicitet

Embryostudier av fosterutveckling efter exponering för oralt klindamycin hos råttor, och subkutan administrering av klindamycin hos råttor och kaniner, visade utvecklingstoxicitet endast vid doser som orsakade toxicitet hos modern.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner efter administrering av oralt klindamycin (endast råttor) och subkutan klindamycin visade inga tecken på fertilitets- eller fosterskada, förutom efter doser som orsakade toxicitet hos modern.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid 5N (för pH-justering)

Saltsyra 5N (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Följande aktiva substanser får inte administreras tillsammans med klindamycin:

ampicillin, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid. Lösningar av klindamycinsalter har ett lågt pH och inkompatibilitet kan rimligen förväntas med alkaliska preparat eller med läkemedel som är instabila vid lågt pH.

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

### **6.3 Hållbarhet**

12 månader

#### Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats upp till 24 timmar vid 25 °C och 2-8 °C efter spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) vid klindamycinkoncentration 6 mg/ml och 18 mg/ml i polypropeninfusionspåsar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning, om inte spädningssättet utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om spädd produkt inte administreras omedelbart är förvaringstider och förhållanden före administrering användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**



Ampuller, typ I, klart glas innehållande 2 ml, 4 ml eller 6 ml lösning förpackade i kartongaskar med 1, 5, 10 eller 25 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Clindamycin Noridem måste spädas före intravenös administrering. Koncentrationen av klindamycin får ej överstiga 18 mg/ml i spädningsvätskan. Infusionen ska ges under minst 10 - 60 minuter (infusionshastighet högst 30 mg/min). Clindamycin Noridem får aldrig injiceras som en intravenös bolusdos.

Dos klindamycin	Volym spädningsvätska	Minsta infusionstid
300 mg	50 ml	10 minuter
600 mg	50 ml	20 minuter
900 mg	50 -100 ml	30 minuter
1200 mg	100 ml	60 minuter

Clindamycin Noridem kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Intramuskulär administrering är indicerat när intravenös infusion av någon anledning inte är möjlig.

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning och även efter spädning. Endast klara lösningar fria från synliga partiklar bör användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Ltd.,  
Evagorou & Markariou,  
Mitsi Building 3, Office. 115,  
10 65 Nicosia  
Cypern

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40201

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.05.2023