

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää klindamysiinifosfaattia vastaten 150 mg klindamysiiniä.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 300 mg klindamysiiniä.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 600 mg klindamysiiniä.

Yksi 6 ml:n ampulli sisältää 900 mg klindamysiiniä.

Apuaineet:

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 18 mg bentsyylialkoholia ja 16,9 mg natriumia.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 36 mg bentsyylialkoholia ja 33,9 mg natriumia.

Yksi 6 ml:n ampulli sisältää 54 mg bentsyylialkoholia ja 50,9 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Lääkevalmiste on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml on tarkoitettu seuraavien klindamysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1). Klindamysiiniä voi käyttää hoitovaihtoehtona aerobisten infektioiden yhteydessä, kun muut bakteerilääkkeet ovat tehottomia tai niiden käyttö on vasta-aiheista (esim. penisilliiniallergian yhteydessä). Klindamysiiniä voidaan harkita ensisijaisena hoitona anaerobisten infektioiden hoitoon.

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

Jos epäillään usean mikrobin aiheuttamaa keuhkoinfektiota, potilaan lääkehoitoon on yhdistettävä lääkeaine, joka tehoaa riittävästi gramnegatiivisiin bakteereihin, jotta hoito kattaa myös mahdolliset gramnegatiiviset bakteerit.

-
- Vatsansisäiset infektiot, kuten peritoniitti ja vatsapaise, jolloin ensisijaisena hoitona käytetään klindamysiiniä yhdistettynä aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin hyvin tehoavaan antibioottiin.
- Lantion alueen ja naisen sukuelinten infektiot, kuten sisäsynnytintulehdus, endometriitti, emättimen alueen infektiot, munanjohdinten ja munasarjan märkäpesäke, munanjohdintulehdus, lantion alueen selluliitti, kun samanaikaisesti annetaan toista antibioottia, joka tehoaa hyvin aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin.
- Ihon ja pehmytkudosten infektiot.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml annetaan injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml on laimennettava ennen sen antamista laskimoon ja infuusion keston on oltava vähintään 10–40 minuuttia. Pitoisuus saa olla enintään 12 mg klindamysiiniä millilitrassa liuosta.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

- vaikeiden infektioiden hoito (esim. vatsansisäiset infektiot, naisen lantion alueen infektiot tai muut vaikeat infektiot):
12–18 ml Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioannosta vuorokaudessa (vastaa 1800–2700 mg:aa klindamysiiniä) 2–4 yötä suureen annokseen jaettuna yleensä yhdistettynä antibioottiin, joka tehoaa hyvin aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin.
- vähemmän komplisoituneiden infektioiden hoito:
8–12 ml Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioannosta vuorokaudessa (vastaa 1200–1800 mg:aa klindamysiiniä) kolmeen tai neljään yötä suureen annokseen jaettuna.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten enimmäisannos vuorokaudessa on tavallisesti 18 ml Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioannosta (vastaa 2700 mg:aa klindamysiiniä) 2–4 yötä suureen annokseen jaettuna. Henkeä uhkaavissa infektioissa on annettu enintään annoksia 4800 mg/vrk.

Yli 600 mg:n kerta-annoksen antamista injektiona lihakseen tai yli 1,2 g:n kerta-infuusion antamista tunnin kestoisena infuusiona ei suositella.

Ensimmäinen annos lääkettä voidaan antaa vaihtoehtoisesti nopeana kertainfuusiona, minkä jälkeen annetaan jatkuva infuusio laskimoon.

Lapset (iältään yli 4 viikkoa ja enintään 12 vuotta)

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 yhtä suureen annokseen jaettuna. Vaikeiden infektioiden yhteydessä suositellaan, että lapsille annetaan vähintään annos 300 mg/vrk painosta riippumatta.

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. Ikä ei siksi yksinään vaikuta iäkkäiden potilaiden annostarpeeseen. Ks. kohdasta 4.4 muut huomioitavat tekijät.

Maksasairauksia sairastavien annostus

Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus, klindamysiinin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Annosta ei yleensä tarvitse pienentää, jos Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -valmistetta annetaan 8 tunnin välein. Plasman klindamysiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava, jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Pitoisuuden mittaus saattaa tuloksista riippuen osoittaa annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen tarpeelliseksi.

Munuaissairauksia sairastavien annostus

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 mittaus saattaa tuloksista riippuen osoittaa tarpeelliseksi annoksen pienentämisen tai antovälin pidentämisen 8 tunnilla tai jopa 12 tunnilla.

Annostus hemodialyysin yhteydessä

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

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml **on** laimennettava ennen sen antamista laskimoon (pitoisuus enintään 12 mg klindamysiiniä millilitraa kohden) ja infusoitava vähintään 10–40 minuutin kestoisena infuusiona (enintään 30 mg/min). Sitä ei saa koskaan injisoida boluksena laskimoon.

<u>Annos:</u>	<u>Liutin:</u>	<u>Infusion vähimmäiskesto:</u>
300 mg	50 ml	10 minuuttia
600 mg	50 ml	20 minuuttia
900 mg	100 ml	30 minuuttia
1 200 mg	100 ml	40 minuuttia

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml voidaan laimentaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen.

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

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys klindamysiinille tai linkomysiinille (parallergiaa esiintyy) tai apuaineille.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml sisältää seuraavat määrät bentsyylialkoholia: 2 ml sisältää 18 mg, 4 ml sisältää 36 mg ja 6 ml sisältää 54 mg. Valmistetta ei saa siksi antaa keskosina syntyneille vauvoille eikä vastasyntyneille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionestettä saa käyttää vain vakavien infektioiden hoitoon. Harkitessaan Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen käyttöä, lääkärin on huomioitava infektiotyyppi sekä potilaalle mahdollisesti kehittyvästä ripulista aiheutuva vaara, koska koliittitapauksia on raportoitu Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen annon aikana ja jopa kaksi tai kolme viikkoa sen jälkeen. Tällaista esiintyy todennäköisemmin iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille annetun rankan hoitokuurin jälkeen.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on

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

Potilaan maksan ja munuaisten toimintaa sekä veriarvoja on seurattava säännöllisesti, kun lääkettä käytetään pitkään, samoin kuin alle vuoden ikäisillä pikkulapsilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille. Tämä lääkevalmiste sisältää 76,3 mg natriumia per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Vaikeita allergisia reaktioita voi ilmaantua jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Tällaisessa tapauksessa Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoito on lopetettava heti ja ryhdyttävä käyttöön vakiintuneisiin hätätoimenpiteisiin.

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

Pitkäaikaishoidon (yli 3 viikon pituisen hoidon) yhteydessä veriarvot samoin kuin maksan ja munuaisten toiminta on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen pitkäaikainen ja toistuva anto voi johtaa superinfektioiden kehittymiseen ja/tai resistenttien taudinaiheuttajien tai hiivojen pesiytymiseen ihoon ja limakalvoihin.

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 (yliherkkyudestä) potilailla, jotka ovat jo ennestään olleet allergisia penisilliinille. Tämä on huomioitava potilaan klindamysiinihoitokuurin aikana, jos potilas on allerginen penisilliinille.

Koliitti: Klindamysiinihoitoon liittyy klindamysiinihoidon aikana tai 2–3 viikon kuluessa hoidon jälkeen ilmaantuvaa pseudomembranoottista koliittia, joka saattaa olla kuolemaan johtava ja johon liittyy vaikeaa ja pitkäkestoista ripulia. Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaalla on taipumus ruoansulatuselimistön sairauksiin, etenkin koliittiin. Suolen tukkeutumista aiheuttavia ja motiliteettia vähentäviä lääkkeitä on vältettävä.

Jos potilaalle ilmaantuu hoidon aikana vaikea ripuli, Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoito on lopetettava heti ja ryhdyttävä asianmukaisiin diagnostisiin ja hoitotoimenpiteisiin.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioestettä ei saa antaa, jos potilaalla on viruksen aiheuttama akuutti hengitystieinfektio.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml ei sovellu meningiitin hoitoon, koska aivo-selkäydinnesteessä saavutettava antibioottipitoisuus on liian pieni.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioesteen yhdistämistä erytromysiiniin on vältettävä aina, kun se on mahdollista, koska tällöin on havaittu *in vitro* antagonistista vaikutusta valmisteen antibakteeriseen tehoon.

Taudinaiheuttajilla esiintyy ristiresistenssiä klindamysiinille ja linkomysiinille.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioeste saattaa hermo-lihasliitosta salpaavien ominaisuuksiensa vuoksi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta. Tämän seurauksena leikkauksen aikana saattaa ilmaantua odottamattomia, henkeä uhkaavia haittavaikutuksia.

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioesteen kanssa samanaikaisesti käytettyjen ehkäisytablettien ehkäisytehon luotettavuus on kyseenalainen. Sen vuoksi Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoidon aikana on käytettävä lisäksi muuta, ei-hormonaalista, ehkäisy menetelmää.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

Klindamysiini läpäisee istukan. Sikiöön epäillään pääsevän pitoisuuksia, joilla on hoitovaikutuksia. Kun valmistetta annetaan raskauden aikana, sen riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti.

Imetys:

Klindamysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi imetettävän lapsen herkistymistä, ripulia ja hiivojen pesiytymistä limakalvoihin ei voida sulkea pois. Kun valmistetta annetaan imetyksen aikana, sen riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti.

4.7. 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

Haittavaikutusten esiintyvyys on lueteltu seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset:

Korjaantuvat vaikutukset veriarvoihin, jotka voivat olla luonteeltaan allergiaa ja toksisia vaikutuksia, ja ilmetä trombosytopeniana, leukopeniana, eosinofiliana, neutropeniana ja granulositytopeniana.

Hermosto:

Melko harvinaiset:

Hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus.

Tuntematon (näiden haittavaikutusten esiintymistiheydestä ei ole tietoja):

Maku- ja hajuaistin muutokset, päänsärky, unisuus, huimaus.

Sydän ja verisuonisto:

Harvinaiset:

Sydän-keuhkopysähdyksiä ja hypotensiota on raportoitu, kun lääkeaine on annettu laskimoon liian nopeasti. (Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektioinnestettä ei saa siksi antaa injektiona laskimoon, vaan se on laimennettava ja annettava infuusiona).

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset ja hyvin yleiset:

Ruoansulatuselimistön häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua, mahakipua tai ripulia, esiintyy ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon aikana tai kun hoito on muusta syystä lopetettu. Nämä haittavaikutukset ovat antotavasta ja annostuksesta riippuvaisia. Myös esofagiittia ja suun limakalvojen tulehdusta voi ilmaantua.

Melko harvinaiset:

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoidon aikana tai sen jälkeen voi kehittyä pseudomembranoottinen enterokoliitti (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi:

Yleiset:

Lievä, ohimenevä seerumin transaminaasiarvojen suureneminen.

Hyvin harvinaiset:

Ohimenevä hepatiitti, johon liittyy kolestaattista keltaisuutta.

Iho ja ihonalainen kudos:

Melko harvinaiset:

Allergiat, jotka ilmenevät tuhkarokkomaisena ihottumana, sekä kutina ja nokkosihottuma.

Harvinaiset:

Kutina, emätintulehdus sekä hilseilevä ja rakkulainen ihotulehdus.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin harvinaiset:

Moniniveltulehdusta saattaa esiintyä hyvin harvoin.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset:

Lihakseen annetun injektion jälkeen saattaa esiintyä paikallista ärsytystä, kipua, kovettumia ja injektiokohdan steriilejä märkäpesäkkeitä.

Melko harvinaiset:

Kipu ja tromboflebiitti, kun valmiste on annettu laskimoon. Laskimoon annetun nopean injektion jälkeen saattaa ilmaantua yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät kasvojen ja kaulan punoituksena tai pahoinvointina.

Harvinaiset:

Turvotus (Quincken edeema ja nivelturvotus), lääkekuume sekä erythema exudativum multiforme (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä).

Hyvin harvinaiset:

Vaikeat akuutit allergiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki. Tällaiset reaktiot ilmaantuvat joissakin tapauksissa jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -hoito on tällöin lopetettava heti ja ryhdyttävä käyttöön vakiintuneisiin hätätoimenpiteisiin (ks. kohta 4.4).

4.9. Yliannostus

Yliannostusoireita ei ole tähän mennessä havaittu. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi ovat tehottomia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml annetaan lihakseen tai laskimoon, joten mahahuuhtelusta ei ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Klindamysiini on puolisynteettinen pyranosidi ja linkosamidi. Pyranosidit eivät ole sukua millekään muulle tunnetulle antibiootille.

ATC-luokka

J01FF01

Vaikutustapa

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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 MLS_B-resistenssi), jolloin klindamysiinin sitoutumisen affiniteetti ribosomiin vähenee huomattavasti.

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

Klindamysiinin ja linkomysiinin, makrolidien (esim. atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin, roksitromysiinin, spiramysiinin) sekä streptogramiini B:n välillä on osoitettu konstitutiivisesti MLS_B-resistenttien kantojen osalta täydellinen ristiresistenssi.

Raja-arvot

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

EUCAST

Raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
<i>Stafylokokit</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptokokit A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Gramnegatiiviset anaerobiset lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Grampositiiviset anaerobiset lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

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 infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssin vallitsevuuden perusteella tietyn lääkeaineen käytön hyödyllisyys on ainakin joidenkin infektiotyyppien osalta kyseenalainen. Etenkin vaikeiden infektioiden yhteydessä tai hoidon epäonnistuessa suositellaan mikrobiologisen diagnoosin tekemistä ja taudinaiheuttajan varmistamista sekä lisäksi varmistamaan sen herkkyys klindamysiinille.

Hankitun resistenssin vallitsevuus Euroopassa Saksan kansallisissa resistenssin seuranta- ja -tutkimuksissa (Z.A.R.S.) sekä eurooppalaisissa resistenssitutkimuksissa viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana kerättyjen tietojen perusteella:

Yleisesti herkät lajit	Huomautukset
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>	
<i>Actinomyces israelii</i> [°]	
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Viridans-ryhmän streptokokit [^]	
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>	
<i>Bacteroides</i> spp. [°] (<i>B. fragilis</i> -lajia lukuun ottamatta)	
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]	
<i>Peptococcus</i> spp. [°]	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Veillonella</i> spp. [°]	
<i>Muut mikro-organismit</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]	
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]	
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]	

Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma	Huomautukset
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) ⁺	

<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Staphylococcus hominis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistenssi yleisempää Belgiassa (yli 20 %), Italiassa (jopa 48 %), Espanjassa (jopa 49 %), Unkarissa (yli 30 %) ja Puolassa (yli 30 %)
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]	
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium</i> -lajien resistenssi yleisempää Espanjassa (10–20 %)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Resistenssi yleisempää Espanjassa (10–20 %)
<i>Propionibacterium</i> spp.	

Luontaisesti resistentit organismit	
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>	
<i>Enterokokit</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i> spp.	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitides</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>	

<i>Clostridium difficile</i>	
Muut mikro-organismit	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

- Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavissa taulukkojen julkaisuajankohtana. Keskeinen kirjallisuus, vakiintunut tieteellinen kirjallisuus ja hoitosuositukset 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

Resorptio

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

Klindamysiinifosfaatti 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. 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 lääkeaineet 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.

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.

Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

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

Reproduktiotoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä klindamysiinitutkimuksissa ei todettu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiöön kohdistuvista / sikiötoksisista ominaisuuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkkeet ovat fyysisesti yhteensopimattomia Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen kanssa: ampisilliini, fenytoiinatrium, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti, siprofloksasiini, magnesiumsulfaatti, keftriaksoninatrium, difenyylihydantoiini, idarubisiinihydrokloridi ja ranitidiinihydrokloridi. Klindamysiiniuulojen liuoksilla on alhainen pH-arvo, joten emäksisten valmisteiden tai lääkkeiden, 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

Avaamattomana:

18 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen:

Kemialliseksi ja fyysiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa, kun valmiste on sekoitettu 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen, Ringerin laktaattiliuokseen ja 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen (vakioliuos).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I kirkas lasiampulli.

2 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

4 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

6 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Clindamycin Fresenius Kabi 150 mg/ml -injektionesteen on osoitettu olevan yhteensopiva 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen, Ringerin laktaattiliuoksen ja 5-prosenttisen glukoosiliuoksen (vakioliuos) kanssa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
S-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24305

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.2008