

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Orion 150 mg kapseli, kova
Clindamycin Orion 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia, joka vastaa 150 mg:aa klindamysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 230 mg/kapseli
Atsorubiini (E122, atsoväriaine)

300 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia, joka vastaa 300 mg:aa klindamysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 229 mg/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova. (kapseli)

150 mg kapseli, kova

Kapseli on lila/viininpunainen, kapselissa valkea merkintä CL 150.

300 mg kapseli, kova

Kapseli on harmaansininen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Orion on indisoitu klindamysiinille herkkien anaerobisten bakteerien tai grampositiivisten aerobisten bakteerien – erityisesti stafylokokkien, streptokokkien ja pneumokokkien – aiheuttamissa infektioissa sekä klindamysiinille herkkien *Chlamydia trachomatis* -kantojen aiheuttamissa vaikeissa infektioissa.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava paikallinen antibioottiresistenssitilanne ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta. Ruokatorven ärsytyksen välttämiseksi kapselit tulee ottaa yhden vesilasillisen kera.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Infektion vaikeusasteen mukaan 600–1800 mg/vrk jaettuna kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Annostus eri käyttöaiheissa

Lantion alueen tulehdussairauksien hoito sairaalassa:

Hoito aloitetaan laskimonsisäisenä. Laskimonsisäistä lääkitystä jatketaan vähintään neljän vuorokauden ajan ja vähintään 48 tunnin ajan siitä, kun potilaan tila paranee. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 450–600 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein. Hoidon kokonaiskesto on 10–14 vuorokautta.

Kohdunkaulan Chlamydia trachomatis -infektion hoito:

450–600 mg klindamysiiniä suun kautta neljä kertaa vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan.

Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla:

600–1 200 mg klindamysiiniä laskimoon tai 600–1 200 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein kahden viikon ajan. Tämän jälkeen 300–600 mg suun kautta kuuden tunnin välein. Hoito kestää tavallisesti 8–10 viikkoa. Hoitoon lisätään 25–75 mg/vrk pyrimetamiinia suun kautta 8–10 viikon ajaksi. Jos pyrimetamiiniannos on tätä suurempi, potilaalle tulisi antaa lisäksi 10–20 mg/vrk foolihappoa.

Pneumocystis jiroveci AIDS-potilaalla:

600–900 mg klindamysiiniä laskimoon kuuden tunnin välein tai 900 mg laskimoon kahdeksan tunnin välein tai 300–450 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein 21 vuorokauden ajan. Hoitoon yhdistetään 15–30 mg primakiinia suun kautta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klindamysiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaalla, jolla on jokin munuaissairaus.

Klindamysiinin puoliintumisaika on havaittu pidentyvän potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus. Farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kun klindamysiiniä annetaan kahdeksan tunnin välein, se kumuloituu vain harvoin. Siksi annoksen pienentämistä maksasairauden yhteydessä ei pidetä välttämättömänä.

Jos hoito pitkittyy, potilaalle on tehtävä maksan ja munuaisten toimintakokeet.

Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *Clostridium difficile*n liikakasvuun. Sitä on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussyy.

Antibioottien käyttöön liittyvää pseudomembranoottista koliittia ja ripulia (*C. difficile*n aiheuttama) esiintyy useammin ja vaikea-asteisempina heikkokuntoisilla ja/tai iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) potilailla.

Ripulin yhteydessä on havaittu joskus verta ja limaa ulosteessa. Tähystyksessä on havaittu joissakin tapauksissa pseudomembraanien muodostusta. Vaikeisiin tapauksiin voi liittyä leukosytoosia, kuumetta ja vaikeita suolistokouristuksia.

Clostridium difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tämä voi edetä koliitiksi, mukaan lukien pseudomembraattinen koliitti (ks. kohta 4.8), jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä kuolemaan johtavaan. Akuutti koliitti voi edetä toksiseksi megakooloniksi, sokiksi ja peritoniitiksi.

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. Koliitin muut mahdolliset aiheuttajat olisi otettava huomioon.

Tutkimusten mukaan toksigeeninen *Clostridium* on yleensä herkkä vankomysiinille (*in vitro*). On havaittu, että kun vankomysiiniä annetaan 125–500 mg suun kautta 7-10 vuorokauden ajan, toksiiini häviää ulostenäytteistä nopeasti ja samanaikaisesti potilaan kliininen tila paranee.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Clindamycin Orion -valmistetta määrätään potilaalle, jolla on taipumusta maha-suolikanavan sairauksiin, etenkin koliittiin. Lääkkeitä, jotka aiheuttavat suolisalpausta, tulisi välttää.

Klindamysiinin käyttö voi johtaa sille ei-herkkien organismien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Koska klindamysiini ei siirry aivo-selkäydinnesteseen, sitä ei pidä käyttää aivokalvotulehduksen hoidossa.

Tämä lääke ei sovi potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Clindamycin Orion 150 mg –kapselit sisältävät atsorubiini-väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, mikä saattaa lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien aineiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin käytössä potilaalla, joka saa tällaista lääkitystä.

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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja kaneille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin alentunutta hedelmällisyyttä ja sikiövaurioita vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

Klindamysiini läpäisee istukan. Toistuvan annon jälkeen klindamysiinin pitoisuus lapsivedessä on ollut noin 30 % äidin verestä mitattuun pitoisuuteen verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana

systemisesti annetun klindamysiinin ei todettu nostavan synnynäisten epämuodostumien esiintymistiheyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Clindamycin Orion -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klindamysiinillä.

Imetys

Oraalisesti ja parenteraalisesti annettu klindamysiini saattaa erittyä äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka voivat vaikuttaa lapsen maha-suolikanavan bakteeriflooraan. Äidinmaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä 0,7–3,8 mikrog/ml. Klindamysiiniä ei tule käyttää imetyksen aikana mahdollisten imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Clindamycin Orion -valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty kursivilla. Esiintymistiheydet ovat: 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 arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			<i>Emätintulehdus</i>
Veri ja imukudos			<i>Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, eosinofilia</i>
Immuunijärjestelmä			<i>Anafylaktoidiset reaktiot, DRESS-hypersensitiviteetti syndrooma</i>
Hermosto			Makuhäiriö

Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, <i>pseudomembranoottinen koliitti</i> (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)	Pahoinvointi, oksentelu	<i>Ruokatorven haavauma, ruokatorvitulehdus,</i>
Maksa ja sappi	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset		<i>Keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen ihottuma, nokkosihottuma	<i>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, vesikellomainen ihotulehdus, tuhkarokkomainen ihottuma, kutina</i>

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Klindamysiinille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät ole tehokkaita klindamysiinin poistamisessa seerumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, systeemiset bakteerilääkkeet, linkosamidit, ATC-koodi: J01FF01

Klindamysiini on puolisynteettinen antibiootti, jota saadaan linkomysiinistä korvaamalla 7(R)-hydroksyylyiryhmä 7(S)-klorosubstituentilla. Vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon. Klindamysiini vaikuttaa bakteriostaattisesti.

Klindamysiiniä käytetään mm. seuraavissa infektioissa:

- *Ylempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi krooninen tai toistuva risatulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus, välikorvatulehdus ja tulirokko.
- *Alempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi bakteeriperäinen keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume, empyeema ja keuhkopaise.
- *Vaikeahoitoiset iho- ja pehmytkudosinfektiot*: esimerkiksi akne, furunkuloosi, selluliitti, märkärupi, paiseet, haavainfektiot, ruusu ja kynsivallitulehdukset.
- *Luu- ja niveltulehdukset*: esimerkiksi osteomyeliitti ja septinen artriitti.
- *Gynekologiset infektiot*: esimerkiksi endometriitti, selluliitti, munanjohdinten ja munasarjojen paiseet, munanjohdinten tulehdus ja kohdunkaulan alueen infektiot sekä lantion alueen tulehdussairaudet yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa. Havaintojen mukaan *Chlamydia trachomatis* aiheuttamissa vaikeissa kohdunkaulan tulehduksissa pelkkä klindamysiinihoito riittää hävittämään kyseisen taudinaiheuttajan.
- *Intra-abdominaaliset infektiot*: esimerkiksi vatsakalvotulehdus ja paise vatsassa yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa.
- *Sepsis ja endokardiitti*: Klindamysiinin käyttö joissakin endokardiittitapauksissa on aiheellista silloin, kun *in vitro* -kokein on osoitettu, että klindamysiinillä on asianmukaisilla pitoisuuksilla seerumissa bakterisidinen vaikutus taudinaiheuttajabakteeriin.
- *Hammasinfektiot*: esimerkiksi paise hampaan vieruskudoksessa ja periodontiitti.
- *Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla*: Klindamysiinin ja pyrimetamiiniin yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi potilailla, jotka eivät siedä tavanomaista hoitoa.
- *Pneumocystis jiroveci AIDS-potilaalla*: Jos potilas ei siedä tavanomaista hoitoa tai ei reagoi siihen riittävästi, klindamysiinihoitoon voidaan yhdistää primakiini.

Raja-arvot

Seuraavia MIC-arvoja suositellaan herkkien organismien erottamiseksi osittain herkistä ja osittain herkkien organismien erottamiseksi resistenteistä organismeista (FinRes-suositukset):

Herkkä (S) $\leq 0,5$ mg/l

Resistentti (R) $\geq 4,0$ mg/l

Herkkyyys

Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vakava. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineesta saatava hyöty ainakin joissain infektioityypeissä on kyseenalaista, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa.

Mikrobi YLEISESTI HERKÄT LAJIT Grampositiiviset aerobiset mikrobit	Resistenssin yleisyys
--	-----------------------

<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1 %

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klindamysiini imeytyy suun kautta annettaessa nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Klindamysiini imeytyy lähes täydellisesti (90 %), eikä samanaikainen ruokailu muuta havaittavasti lääkkeen pitoisuutta seerumissa. Tavallisilla suositusannoksilla pitoisuus pysyy pienintä estävää pitoisuutta (MIC) suurempana useimpien grampositiivisten mikrobien suhteen vähintään kuusi tuntia. Klindamysiinin biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Suurin osa klindamysiinistä metaboloituu; alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Klindamysiinin tunnettuja metaboliitteja ovat N-demetyyliklindamysiini, klindamysiinisulfoksidi ja N-demetyyli-klindamysiinisulfoksidi. Klindamysiini sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus:

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta.

Mutagenisuus:

Genotoksisuuskoekokeista rotalle on tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella-reversiotesti. Molemmat olivat negatiivisia.

Hedelmällisyysvaikutukset:

Rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksissa enintään 300 mg/kg/vrk suun kautta (noin 1,1 kertaa suurempi annos kuin suurin aikuisikäiselle ihmiselle suositeltu annos mg/m²:n pohjalta). Tällä annostuksella ei havaittu olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

Klindamysiinin toksista vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen on tutkittu antamalla rotille klindamysiiniä suun kautta ja rotille ja kaneille subkutaanisesti. Näissä eläintutkimuksissa kehitystoksisuutta todettiin vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

150 mg kapseli, kova
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselikuori:

Liivate

Atsorubiini (E122)
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

Kapselin koodin muste:
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli (E1520)
Sellakka
Puhdistettu vesi
Etanoli

300 mg kapseli, kova
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselikuori:
Liivate
Patenttisininen V (E131)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkeaineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinifosfaatin kanssa: ampicilliini, natriumfenytoini, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti ja magnesiumsulfaatti.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

150 mg kapseli, kova
8, 16, 24, 40 kapselin PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus (kussakin läpipainolevyssä on 8 kapselia).
100 kapselin polypropeenipurkki, polyeteenikansi.

300 mg kapseli, kova
4, 8, 16, 20, 24, 32, 40 ja 100 kapselin PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg kapseli, kova: 18310

300 mg kapseli, kova: 18923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

150 mg kapseli, kova

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.11.2008

300 mg kapseli, kova

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.1.2016