

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindamycin Sandoz 150 mg kapseli, kova
Clindamycin Sandoz 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg: Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia vastaten 150 mg klindamysiiniä.
300 mg: Yksi kapseli sisältää klindamysiinihydrokloridia vastaten 300 mg klindamysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

150 mg: yksi kapseli sisältää laktoosimonohydraattia n. 78,8 mg.
300 mg: yksi kapseli sisältää laktoosimonohydraattia n. 157,60 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

150 mg: Ruskea/punaruskea, läpinäkymätön kapseli.
300 mg: Ruskea kapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindamycin Sandoz 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.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta. Ruokatorven ärsytyksen ehkäisemiseksi kapselien kanssa tulee juoda vähintään lasillinen vettä. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

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

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).

Klindamysiiniannostusta ei tarvitse muuttaa potilaalla, jolla on jokin munuaissairaus.

Klindamysiinin puoliintumisaika on havaittu pidentyneen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus. Farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kun klindamysiiniä annetaan 8 tunnin välein, se kertyy elimistöön vain harvoin. Tästä syystä annoksen pienentämistä maksasairauksien yhteydessä ei pidetä tarpeellisena.

Hoidon pitkittyessä potilaalle on tehtävä maksan ja munuaisten toimintakokeet.

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

Clostridium difficile tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin (CDAD) kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussyö.

Antibioottien käyttöön liittyvää pseudomembranoottista koliittia ja ripulia (*C. difficile* 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, toksiini häviää ulostenäytteistä nopeasti ja samanaikaisesti potilaan kliininen tila paranee.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Clindamycin Sandoz -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-selkäydinnesteeseen, sitä ei pidä käyttää aivokalvotulehduksen hoidossa.

Tämä lääkevalmiste sisältää pienen määrän laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klindamysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu antagonismia *in vitro*. Tällä voi olla kliinistä merkitystä, joten näitä lääkkeitä ei tule käyttää samanaikaisesti.

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, mikä voi voimistaa muiden samankaltaisesti vaikuttavien aineiden vaikutusta. Siksi onkin noudatettava varovaisuutta, kun klindamysiiniä annetaan tällaista lääkitystä saaville potilaille.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinifulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-demetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten vähentää klindamysiinin puhdistumaa, ja näiden isoentsyymien indusoijat saattavat lisätä klindamysiinin puhdistumaa. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien, kuten rifampisiinin, samanaikaisen käytön yhteydessä on tarkkailtava klindamysiinin tehon mahdollista heikkenemistä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että klindamysiini ei estä CYP1A2:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2E1:tä eikä CYP2D6:ta ja se estää vain kohtalaisesti CYP3A4:ää. Tämän vuoksi kliinisesti oleelliset yhteisvaikutukset klindamysiinin ja sellaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä, jotka metaboloituvat näiden CYP-entsyymien välityksellä, ovat epätodennäköisiä.

K-vitamiiniantagonistit

Potilailla, jotka saavat klindamysiiniä yhdessä K-vitamiiniantagonistien (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni) kanssa, on raportoitu koagulaatiotestiarvojen (PT/INR) nousua ja/tai

verenvuotoa. K-vitamiiniantagonisteja käyttävien potilaiden koagulaatioarvoja on sen vuoksi seurattava tiheästi.

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

Klindamysiiniä 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 Sandoz -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 markkinoilletulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutukset on jaettu yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Pseudomembranoottinen koliitti*#		<i>Clostridium difficile</i> -koliitti*, emätintulehdus*
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi*, neutropenia*, trombositopenia*, leukopenia*, eosinofilia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Hermosto			Makuhäiriö
Ruuansulatuselimestö	Ripuli, vatsakipu	Oksentelu, pahoinvointi	Ruokatorven haavauma*, ruokatorvitulehdus*
Maksa ja sappi			Keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen ihottuma, nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys -oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, angioedeema*, hilseilevä ihotulehdus*, vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, tuhkarokkomainen ihottuma*
Tutkimukset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset		

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Katso kohta 4.4

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Klindamysiinille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostus tulee hoitaa oireenmukaisesti. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät ole tehokkaita klindamysiinin poistamisessa seerumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Linkosamidit , ATC-koodi: J01FF01.

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

Klindamysiiniä käytetään mm. seuraavissa infektioiden:

- *Ylempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi krooninen tai toistuva risatulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus, välikorvatulehdus ja tularokko.
- *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.
- *Toksoplasmien encefaliitti AIDS-potilaalla*: Klindamysiinin ja pyrimetamiinin 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

Herkyys:

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 infektiotyypeissä 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

Suun kautta annettu klindamysiini imeytyy 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 mikrobin osalta vähintään kuusi tuntia. Klindamysiinin biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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).

Suurin osa klindamysiinistä metaboloituu. Vain alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsassa. 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.

Mutageenisuus:

Genotoksisuuskokeista 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.

Teratogeenisyys

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

Kapselin sisältö:

laktoosimonohydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
talkki
magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

punainen rautaoksidi (E 172)

musta rautaoksidi (E 172)

keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

150 mg: PVC/PVDC/Al läpipainopakkaus.

300 mg: PVC/PVDC/Al läpipainopakkaus.

150 mg: 12, 24, 30, 36, 40, 96 ja 100 kapselia.

300 mg: 20, 30, 32, 60, 96 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

150 mg: 21499

300 mg: 21500

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.03.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2017