

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clindamycin-MIP 150 mg/ml, süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

INN. *Clindamycinum*

Süste- või infusioonilahus viaalis sisaldab 150 mg/ml klindamütsiini.

300 mg: 2 ml viaal sisaldab 356,4 mg klindamütsiin-2-divesinikfosfaati, mis vastab 300 mg klindamütsiinile.

600 mg: 4 ml viaal sisaldab 712,8 mg klindamütsiin-2-divesinikfosfaati, mis vastab 600 mg klindamütsiinile.

900 mg: 6 ml viaal sisaldab 1069,2 mg klindamütsiin-2-divesinikfosfaati, mis vastab 900 mg klindamütsiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klindamütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: luude ja liigeste infektsioon, naha ja pehmete kudede infektsioon, periodontaalinfektsioon, pneumoonia, kopsuabstsess, vaagnapiirkonna infektsioon naistel.

Antimikroobsete ravimite määramisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Bacteroides*, *Bacteroides fragilis* (esineb resistentseid tüvesid), *Clostridium perfringens*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Staphylococcus aureus* (välja arvatud metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja üle 14-aastased noorukid: 600...900 mg i.v, i.m 3 korda ööpäevas (vt Manustamisviis). Lapsed vanuses 3 aastat kuni 14 aastat: sõltuvalt infektsiooni raskusest ja lokalisatsioonist 20...40 mg klindamütsiini kg kehakaalu kohta veenisiseselt, jagatuna 3...4 üksikannuseks. Bensüülalkoholi sisalduse tõttu on süstelahus vastunäidustatud alla 3-aastastele lastele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annustamine maksapuudulikkuse korral

Raske maksapuudulikkuse korral on ravimi poolväärtusaeg pikenenud. Kui klindamütsiini manustatakse iga 8 tunni tagant, ei ole annuse vähendamine tavaliselt vajalik. Raske

maksapuudulikkuse korral tuleb kontrollida ravimi plasmakontsentratsiooni ning vajadusel vähendada annust või valida pikem manustamisintervall.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Neerufunktsiooni häirete korral ravimi poolväärtusaeg pikeneb, kuid kerge ja keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral ei ole annuse vähendamine vajalik. Raske neerupuudulikkuse või anuuria korral tuleb kontrollida ravimi plasmakontsentratsiooni ning vajadusel vähendada annust või valida pikem manustamisintervall (8...12 tundi).

Annustamine hemodialüüsi korral

Klindamütsiin ei ole hemodialüüsitav. Seetõttu ei ole vajalik lisaannuse manustamine enne või pärast dialüüsi.

Manustamisviis

Klindamütsiini võib süstida lihasesse (sügav injektsioon) või manustada veeniinfusioonina.

Clindamycin-MIP 150 mg/ml süstelahust ei tohi mingil juhul manustada veeni lahjendamata kujul!

Lihasesse ei tohi korraga manustada üle 600 mg klindamütsiini.

Enne veenisisest manustamist tuleb lahus lahjendada kontsentratsioonini, mis ei ületa 12 mg/ml (see vastab 25 ml lahustile 2 ml viaali, 50 ml 4 ml viaali ja 75 ml 6 ml viaali kohta).

Sobivad lahustid on järgmised: süstevesi, glükoosilahus (5 %), füsioloogiline lahus ja Ringeri laktaatlahus (vt 6.2).

Infusioonikiirus ei tohi ületada 30 mg/min. Ühekordse infusiooniga ei tohi manustada üle 1200 mg/tunnis.

4.3 Vastunäidustused

Clindamycin-MIP 150 mg/ml süstelahus on vastunäidustatud teadaoleva ülitundlikkuse korral klindamütsiini või linkomütsiini (ristuva allergia oht) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Kuna Clindamycin-MIP 150 mg/ml sisaldab bensüülalkoholi, on see vastunäidustatud alla 3-aastastel lastel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Klindamütsiini süstelahus sisaldab bensüülalkoholi, mis võib põhjustada enneaegsel vastündinul "hingeldamise sündroomi". Süstelahus on vastunäidustatud kuni 3-aastastele lastele.

Klindamütsiininfosfaati ei tohi veeni süstida lahustamata boolusena, vaid tuleb manustada infusioonina vähemalt 10...60 minuti vältel (vt lõik 4.2).

Klindamütsiin võib olla efektiivne alternatiivravim penitsilliinialergiaga patsientidele. Samas tuleb kõigi allergia eelsoodumusega patsientide puhul arvestada ülitundlikkusreaktsioonide tekke võimalusega.

Pikaajalise (üle 3 nädala kestva) ravi korral tuleb perioodiliselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni.

Klindamütsiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esinevad neuromuskulaarse ülekande häired (nt *myasthenia gravis* ja Parkinsoni tõbi) või kes on põdenud seedetrakti haigusi (nt koliiti).

Klindamütsiini pikaajalise ja korduva manustamise tulemusena võivad ilmneda superinfektsioonid ning samuti resistentsete mikroorganismide või pärmseente kolonisatsioon nahal ja limaskestadel.

Clostridium difficile'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas klindamütsiini kasutamisel, ja selle raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. Ravi antibakteriaalsete ravimitega muudab käärsoole normaalset floorat, mis viib *C.*

difficile ülemäärase kasvuni. *C. difficile* toodab A- ja B-toksiine, mis aitavad kaasa CDAD tekkimisele. Hüpertoksiini tootvad *C. difficile* tüved põhjustavad suurenenud haigestumust ja suremust, sest need infektsioonid võivad olla resistentsed antimikroobsele ravile ja võivad vajada kolektoomiat. CDAD-ile tuleb mõelda kõigi patsientide puhul, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Vajalik on tähelepanelik anamneesi võtmine, sest on teatatud CDAD esinemisest enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite kasutamist. Kõhulahtisuse kergematel juhtudel piisab tavaliselt ravimi kasutamise lõpetamisest. Keskmiste ja raskete juhtude korral tuleb patsiendile vajadusel manustada vedelikke, elektrolüüte ja valgusendajaid ning määrata *Clostridium difficile* koliidi raviks sobiv antibiootikum.

Klindamütsiini ei tohi manustada hingamisteede ägedate viirusinfektsioonide korral.

Kuna tserebrospinaalvedelikus ei saavutata klindamütsiini terapeutilisi kontsentratsioone, ei kasutata seda meningiidi raviks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Klindamütsiini ei tohi kombineerida makroliidantibiootikumidega (nt erütromütsiiniga) nende antagonistliku toime tõttu, mida on täheldatud antibakteriaalse efektiivsuse osas *in vitro*.

Ristresistentsust on täheldatud klindamütsiini ja linkomütsiini vahel.

Klindamütsiinil on neuromuskulaarset ülekannet blokeeriv toime, mistõttu võib tugevneda lihasrelaksantide (nt eetri, tubokurariini ja pankurooniumhalogeniidi) toime. Sellel võivad operatsiooni ajal olla ootamatud, eluohtlikud tagajärjed.

Vitamiin K antagonistid

Teatatud on suurenenud vere hüübimistestide (PT/INR) väärtustest ja/või verejooksudest patsientidel, keda on ravitud klindamütsiiniga kombinatsioonis vitamiin K antagonistidega (nt varfariin, atsenokumarool ja fluindioon). Seetõttu peab vitamiin K antagonistidega ravitavate patsientide hüübimistestide sageli kontrollima.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Klindamütsiin läbib platsentaarbarjääri. Pärast korduvat manustamist moodustas ravimi kontsentratsioon amnionivedelikus ligikaudu 30 % ema veres leiduva ravimi kontsentratsioonist. Ravimi ohutust raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud, mistõttu klindamütsiini tohib raseduse ajal kasutada ainult hädavajadusel.

Klindamütsiin eritub rinnapiima (0,7...3,8 µg/ml). Ravi vajadusel tuleb rinnaga toitmine lõpetada. Rinnapiimatoidul vastündinutel võib tekkida sensibilisatsioon, kõhulahtisus ja pärmseente vohamine.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puudub toime autojuhtimise ja liikuvate mehhanismidega töötamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Vere- ja lümfisüsteemi häired: harva mööduv neutropeenia (leukopeenia), granulotsütopeenia ja eosinofiilia. On teatatud agranulotsütoosi ja trombotsütopeenia juhtudest, kuid otsest etioloogilist seost klindamütsiini manustamisega ei ole tuvastatud.

Immuunsüsteemi häired: harva on esinenud anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone. Väga harva on kirjeldatud Quincke ödeemi, ravimipalavikku.

Sellist tüüpi reaktsioonid tekivad mõnikord juba pärast ravimi esmakordset manustamist.

Anafülaktilise šoki tekkimisel tuleb klindamütsiin ära jätta ning anda kohe vajalikku esmaabi (nt antihistamiinikumid, glükokortikosteroidid, sümpatomimeetikumid, vajadusel kunstlik ventilatsioon). Harva on kirjeldatud ülitundlikkust bensüülalkoholi suhtes.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: ravi ajal on täheldatud makulopapulaarset löövet, sügelust ja nõgestõbe. Kõige sagedamini on esinenud kerge või keskmise raskusastmega generaliseerunud morbilliformset nahapunetust. Harvadel juhtudel on klindamütsiiniga seostatud multiformse erüteemi teket, mis sarnanes Stevensi-Johnsoni sündroomile. Esinenud on pruuritust, vaginiiti ja harvadel juhtudel eksfoliatiivset dermatiiti. Turuletulekujärgselt on harva täheldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi.

Närvisüsteemi häired: väga harv: maitse ja lõhna muudatused.

Südame häired: kiire veenisese manustamise järgselt on harvadel juhtudel esinenud kardiopulmonaarset seiskust ja hüpotensiooni (vt lõik 4.2).

Vaskulaarsed häired: veenisisesel manustamisel on täheldatud tromboflebiidi teket. Neid kõrvaltoimeid saab vähendada, kui süstida ravimit võimalikult sügavale lihasesse ja vältida püsiva veenisese kateetri paigaldamist.

Seedetraki häired: kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja diarröa (vt lõik 4.4), kapslite manustamisel ösofagiit ja ösofagaalhaavand, stomatiit ja glossiit. Üksikjuhtudel on kirjeldatud pseudomembranoosse koliidi teket ravi ajal (vt lõik 4.4). Sõltuvalt näidustusest tuleb kaaluda ravi katkestamist ning alustada koheselt ravi spetsiifiliste kliiniliselt efektiivsete antibiootikumide/kemoterapeutikumidega. Vastunäidustatud on peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine.

Maksa ja sapiteede häired: harva naha kollasus ning kõrvalekalded maksafunktsiooni testides. Üksikjuhtudel on tekkinud mööduv hepatiit koos kolestaatilise ikterusega.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: Üksikjuhtudel on tekkinud liigesvalu, liigeste turse.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: Pärast lihasesse süstimist võib tekkida valu, induratsioon või steriilne abstsess süstekohas.

Pärast veeniinfusiooni on täheldatud valu ja tromboflebiidi teket. Kiire veenisese manustamine võib viia talumatusreaktsioonide tekkeni nagu kuumatunne, iiveldus ja raskekujulised kardiovaskulaarsed sümptomid (hüpotensioon ja südameseiskus).

Seetõttu ei tohi Clindamycin-MIP 150 mg/ml manustada veenisese injektsioonina, vaid seda tohib ainult infundeerida. Sel põhjusel tuleb Clindamycin-MIP 150 mg/ml enne manustamist lahjendada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klindamütsiini üleannustamise ja mürgistuse spetsiifilisi sümptomeid ei ole teada. Suukaudse üleannustamise puhul on näidustatud maoloputus. Klindamütsiin ei ole verest eemaldatav dialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Spetsiiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: linkosamiidid; ATC-kood: J01FF01

Klindamütsiin on poolsünteetiline linkomütsiini derivaat. Ta kuulub linkosamiidide rühma.

Klindamütsiinil on peamiselt bakteriostaatiline toime, kuid sõltuvalt kontsentratsioonist infektsioonikoldes ja patogeenide tundlikkusest võib tal olla ka bakteritsiidne toime.

Patogeenide täielikku ristresistentsust on demonstreeritud klindamütsiini ja linkomütsiini ning osalist ristresistentsust klindamütsiini ja erütromütsiini puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klindamütsiini derivaatide eristamine on tähtis vaid kuni estersideme eraldumiseni, mis leiab aset pärast imendumist. Pärast seda on klindamütsiin organismis vaba alusena. Estrid loetakse seetõttu eelravimiteks.

Imendumine

Klindamütsiin-2-divesinikfosfaat on vees lahustuv ester, mida võib kasutada parenteraalseks manustamiseks. Pärast veenisest manustamist muudetakse klindamütsiininfosfaat kiiresti (3...6 minuti jooksul) klindamütsiini vabaks aluseks. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (umbes 6 µg/ml) saabub 3 tundi pärast 300 mg lihasesest manustamist, samal ajal kui pärast 300 mg veenisest manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (4...6 µg/ml) 1 tunni pärast.

Jaotumine

Klindamütsiini seonduvus plasmavalkudega on 60...94 % ja see sõltub kontsentratsioonist. Klindamütsiini kliiniliselt efektiivsed kontsentratsioonid saavutatakse enamikes kudedes (nt luudes, ülemistes ja alumistes hingamisteedes) ja kehavedelikes, v.a tserebrospinaalvedelikus. Klindamütsiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Metabolism

Klindamütsiin tungib kergesti kudedesse, läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Tserebrospinaalvedelikus ei saavutata klindamütsiini terapeutilisi kontsentratsioone isegi meningiidi korral. Klindamütsiini kontsentratsioon on kõrge luukoes.

Klindamütsiin metaboliseerub peamiselt maksas. Mõned metaboliidid on mikrobioloogiliselt aktiivsed. Samaaegse maksaensüüme indutseeriva ravi toime väheneb klindamütsiini poolväärtusaeg.

Eritumine

Klindamütsiini eritub umbes 2/3 roojaga ja 1/3 uriiniga.

Ravimi poolväärtusaeg täiskasvanutel on 3 tundi ja lastel 2 tundi. Poolväärtusaeg pikeneb neerupuudulikkuse ja mõõduka või raske maksapuudulikkuse korral.

Klindamütsiin ei ole hemodialüüsitav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Erinevate loomaliikide LD₅₀ pärast klindamütsiini ja selle soolade suukaudset manustamist on 1800...2620 mg/kg kehakaalu kohta ja pärast veenisest manustamist 245...820 mg/kg. Mürgistuse sümptomid on loomade aktiivsuse vähenemine ja krampid.

Krooniline toksilisus

Klindamütsiininfosfaadi korduv manustamine 6 päeva jooksul rottidele (subkutaanne manustamine) ja koertele (intravenoosne ja intramuskulaarne manustamine) ei põhjustanud süsteemseid toksilisi toimeid. Pärast klindamütsiininfosfaadi manustamist 1 kuu jooksul rottidele (s.c) ja koertele (i.m ja i.v) ei täheldatud toimet kaaluübele, kliinilis-keemilistele ja hematoloogilistele parameetritele ega ka organite patohistoloogiale. Pärast 30...90 mg/kg/päevas intramuskulaarset manustamist koertele täheldati maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ning annusest sõltuvat suhtelise maksa kaalu vähest suurenemist ilma morfoloogiliste muutusteta.

Pärast lihasesest ja nahaalust manustamist on täheldatud lokaalseid ärritusnähtusid süstekoha ümbruses (põletik, verevalumid, histoloogilised muutused). Antud juhtudel oli aga manustatud lahuse

konsentratsioon palju kõrgem terapeutilisest lubatud konsentratsioonist.

Mutageensus ja kantserogeensus

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei ilmnenud klindamütsiini mutageenset potentsiaali. Klindamütsiini tumorigeenne potentsiaali pikaajalisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Reproduktsoonitoksilisus Rottidel ja hiirtel teostatud klindamütsiini uuringutes ei ilmnenud fertiilsushäireid ega ravimi embrüofetotoksilisi omadusi. Rasedatel naistel teostatud uuringutes, mis hõlmasid umbes 650 raseduse esimesel trimestril ravimiga kokku puutunud vastsündinu uurimist, ei täheldatud vääringute esinemissageduse suurenemist.

Klindamütsiini konsentratsioon nabaväädi veres oli umbes 50 % madalam kui ema veres. Seetõttu on võimalik terapeutilise konsentratsiooni saavutamine loote veres. Klindamütsiini eritumine rinnapiima on tõestatud konsentratsioonis kuni 4 µg/ml pärast 600 mg ja kuni 2 µg/ml pärast 300 mg manustamist. Peale ühe juhtumi ei ole kirjeldatud soovimatute toimete ilmnenemist vastsündinutl rinnaga toitmise ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol (18 mg / 36 mg / 54 mg), naatriumedetaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Clindamycin-MIP 150 mg/ml süstelahusega on **sobimatud** järgmised ravimid: ampitsilliin, fenütoiinnaatrium, barbituraadid, aminofülliin, kaltsiumglükonaat ja magneesiumsulfaat ning seetõttu ei tohi neid omavahel segada. Kui mõnda nimetatud ravimitest tuleb manustada parenteraalselt ravi ajal klindamütsiinfosfaadiga, peab neid manustama eraldi.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml, 4 ml, 6 ml klaasviaalid.

Pakendis 1 või 5 viaali (2 ml, 4 ml, 6 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Strasse 41
66440 Blieskastel-Niederwürzbach
Saksamaa
66440

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

455104

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

03.12.2004/3.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2017