

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Orifarm 150 mg kapslar, hårda.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller:
klindamycinhydroklorid motsvarande 150 mg klindamycin.

Hjälpämne med känd effekt:
214 mg laktos/klindamycin 150 mg kapsel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.
Clindamycin Orifarm kapslar är vita/vita hårda kapslar med märkningen "CLIN 150" på kapselstommen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klindamycin är indikerat för behandling av:
Allvarliga infektioner orsakade av anaeroba bakterier, inklusive intra-abdominella infektioner, hud- och mjukvävnadsinfektioner. Vid behov ska klindamycin ges i kombination med ett annat antibakteriellt läkemedel som är aktivt mot gramnegativa aeroba bakterier.

- Tonsillit
- Dental infektion

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Den vanliga dosen är 150-450 mg var sjätte timme, beroende på hur allvarlig infektionen är.

Äldre patienter

Dosen för äldre patienter ska inte påverkas enbart av ålder.

Pediatrisk population

Den vanliga dosen är 3-6 mg/kg var sjätte timme, beroende på hur allvarlig infektionen är (får ej överstiga doseringen för vuxna).

Klindamycinkapslar lämpar sig inte för barn som inte kan svälja kapslarna hela eller för vilka en lämplig dos inte är möjlig med tillgängliga styrkor. Det kan bli nödvändigt att använda en alternativ formulering av klindamycin.

Njurinsufficiens

Ingen dosjustering krävs för patienter med mild till moderat nedsatt njurfunktion. För patienter med allvarlig njurinsufficiens eller anuri, ska plasmakoncentration övervakas. Beroende på resultaten, kan denna åtgärd nödvändiggöra en reducerad dosering eller en ökning av dosintervallet till 8 eller t.o.m. 12 timmar.

Leverinsufficiens

För patienter med moderat till allvarlig leverinsufficiens, förlängs halveringstiden för klindamycin. En reducerad dosering krävs vanligtvis inte om klindamycin administreras var 8:e timme. Plasmakoncentrationen för klindamycin ska dock övervakas hos patienter med allvarlig leverinsufficiens. Beroende på resultaten, kan denna åtgärd nödvändiggöra en reducerad dosering eller en ökning av dosintervallet.

Administreringsätt

Klindamycin Orifarm ges oralt. Klindamycinkapslar ska alltid sväljas hela tillsammans med ett helt glas vatten i upprätt ställning (d.v.s. sittande eller stående). Kapslarna får inte öppnas på grund av risken för skador på esofagus.

Absorption av klindamycin påverkas inte märkbart av samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot klindamycin, linkomycin eller mot något av hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin. Om överkänslighet eller allvarlig hudreaktion uppkommer ska klindamycin sättas ut och adekvat behandling initieras (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.8).

Klindamycin ska endast användas vid behandling av allvarliga infektioner. När användning av läkemedlet övervägs bör läkaren beakta infektionstyp och de potentiella riskerna med den diarré som kan utvecklas, eftersom fall av kolit har rapporterats under, men även 2 till 3 veckor efter, administrering av klindamycin.

Studier indikerar att ett toxin producerat av klostridier (speciellt *Clostridium difficile*) är den primära orsaken till antibiotika-associerad kolit. Studier indikerar också att toxigenproducerande clostridium vanligtvis är känslig mot vankomycin *in vitro*. Vid oral administrering av 125-500 mg vankomycin 4 gånger dagligen i 7-10 dagar ses ett snabbt försvinnande av toxin från avföringsprover och samtidig klinisk återhämtning från diarrén. (Om patienten får kolestyramin i tillägg till vankomycin bör man överväga att ge dessa vid olika tidpunkter).

Kolit är en sjukdom med kliniskt spektrum från mild, vattning diarré till allvarlig, ihållande diarré, leukocytos, feber och svåra kramper i buken, som kan uppträda samtidigt med blod- och slemnehållande avföring. Om den tillåts progrediera kan det leda till peritonit, chock och toxisk megakolon, vilket kan vara dödligt.

Om påtaglig diarré uppkommer ska detta ses som en indikation på att administreringen av klindamycin genast ska avbrytas. Det är sannolikt att sjukdomen får ett mer allvarligt förlopp hos äldre och försvagade patienter. Diagnos ställs vanligtvis baserat på kliniska symtom, men kan dokumenteras genom endoskopiskt visad pseudomembranös kolit. Sjukdomsförekomst kan ytterligare bekräftas genom avföringsodling avseende *Clostridium difficile* på selektiva medier och analys av avföringsprovet med avseende på toxin(er) av *C. difficile*.

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats i samband med användning av så gott som alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin, och svårighetsgraden kan variera från lindrig diarré till livshotande kolit. Behandling med antibakteriella läkemedel påverkar den normala tjocktarmsfloran, vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av (CDAD).

Stammar av *C. difficile* som producerar hypertoxin orsakar ökad dödlighet och sjuklighet, då dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. Diagnosen CDAD måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter användningen av antibiotika. En omsorgsfull anamnes är nödvändig, då CDAD har förekommit efter mer än två månader efter administrering av antimikrobiella läkemedel.

Försiktighet: Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klindamycin till personer som tidigare haft gastrointestinal sjukdom, i synnerhet kolit.

Klindamycin diffunderar inte ut i cerebrospinalvätskan och ska därför inte användas vid behandling av hjärnhinneinflammation.

Laboratorietester av renal och hepatisk funktion ska genomföras vid långtidsbehandling. Noggrann övervakning rekommenderas även för patienter med renal eller hepatisk insufficiens och för neonatala och spädbarnspatienter, vilka alla kan behöva dosreduktion och/eller ett utökat dosintervall.

Akut njurskada, inklusive akut njursvikt, har rapporterats i sällsynta fall. För patienter vars njurfunktion är nedsatt sedan tidigare eller som samtidig tar nefrotoxiska läkemedel ska övervakning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.8).

Långvarig administration av klindamycinkapslar kan, som alla anti-infektiva medel, resultera i superinfektion orsakat av en organism resistent mot klindamycin.

Iakttä försiktighet vid förskrivning av klindamycinkapslar till atopiska individer.

Klindamycin Orifarm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Valet av klindamycin ska baseras på faktorer som t.ex. infektionens allvarlighetsgrad, förekomsten av resistens mot andra lämpliga medel och risken för klindamycin-resistenta bakterier.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulära blockerande egenskaper som kan förstärka verkan av andra neuromuskulära blockerande medel. Därför ska läkemedlet användas med försiktighet till patienter som behandlas med sådana medel.

Antagonism har demonstrerats mellan klindamycin och erytromycin *in vitro*. På grund av möjlig klinisk signifikans ska dessa två läkemedel inte administreras samtidigt.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till den huvudsakliga metaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A-hämmare är itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet bör iakttas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket ger sänkta plasmakoncentrationer. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin sågs ca 80 % lägre

dalvärde av klindamycin om det gavs tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4. I närvaro av starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt.

In vitro-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla effekter av klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym är därför osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan klindamycin vid oral administrering hämma CYP3A4 i tarmen. Exponeringen av oralt administrerade CYP3A4-substrat, t ex dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolam, triazolam, amiodaron, kinidin, cisaprid, pimoqid, alfuzosin, simvastatin, lovastatin, och sildenafil, kan därmed öka om de ges tillsammans med oralt administrerat klindamycin. Försiktighet bör iakttas om oralt klindamycin används tillsammans med oralt administrerade CYP3A4-substrat, särskilt sådana med snävt terapeutiskt fönster.

Vitamin K-antagonister

Ökad frekvens av koagulationstester (PT / INR) och / eller blödning, har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Koagulationstester därför bör frekvent genomföras hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klindamycin passerar över placentan hos människa. Efter upprepade doser av läkemedlet, motsvarade koncentrationen av klindamycin i fostervattnet ungefär 30 % av moderns blodkoncentration.

I kliniska prövningar på gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av kongenitala missbildningar. Det finns inga tillämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Klindamycin ska endast användas under graviditet om ett klart behov föreligger.

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern. Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekt på människa.

Amning

Klindamycin utsöndras i modersmjölk. Oralt och parenteralt administrerat klindamycin har rapporterats förekomma i bröstmjölk i en koncentration som varierat mellan 0,5 till 3,8 µg/ml. Eftersom klindamycin kan orsaka allvarliga biverkningar i tarmfloran hos barn som ammas, såsom diarré eller hudutslag, rekommenderas inte användning av systemiskt administrerat klindamycin vid amning och ett beslut ska tas om amning ska avbrytas eller om ett annat behandlingsalternativ ska väljas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning ska övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

Fertilitet

Klindamycin har inte visat sig ha någon effekt på fertilitet eller parningsförmågan i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klindamycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna har grupperats enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	pseudomembranös kolit*#		<i>Clostridium difficile</i> -kolit*#, vaginal infektion*
Blodet och lymfsystemet			agranulocytos*, neutropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*, eosinofili
Immunsystemet			anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet			dysgeusi
Magtarmkanalen	diarré, buksmärta	illamående, kräkningar	esophagusulcus*, esofagit*
Lever och gallvägar			gulsot*
Njurar och urinvägar			Akut njurskada#
Hud och subkutan vävnad		makulopapulös a utslag, urtikaria	toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, angioödem*, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, erythema multiforme* klåda, morbilliformt utslag*
Undersökningar	Onormala levervärden		

* Biverkningar identifierade efter marknadsföring.

Se avsnitt 4.4.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den biologiska serumhalveringstiden för klindamycin är 2,4 timmar. Klindamycin kan inte med lätthet avlägsnas från blodet genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Om en allergisk biverkning inträffar, ska terapi utföras med sedvanliga akutbehandlingar, inklusive kortikosteroider, adrenalin och antihistaminer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotika som hämmar bakteriell proteinsyntes. Det binds vid 50S-underenheten av den bakteriella ribosomen och påverkar både ribosomformeringen och translationsprocessen. Klindamycins verkan är till övervägande del bakteriostatisk, även om höga koncentrationer kan vara långsamt baktericida mot känsliga stammar. Klindamycinhydroklorid är aktivt både *in vitro* och *in vivo*. Klindamycinfosfat och klindamycinpalmitat är inaktiva *in vitro* men hydrolyseras snabbt *in vivo* till den aktiva basen.

Farmakodynamiska egenskaper

Den antibakteriella effekten av klindamycin är beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen (%T>MIC)

Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin inträffar vanligtvis på grund av mutationer på rRNA-bindningsställena för antibiotika eller på grund av metylering av specifika nukleotider i 23S RNA på 50S-subenheten i ribosomerna. Dessa förändringar kan bestämma korsresistens *in vitro* mot makrolider och streptogramin B (MLS_B-fenotypen). Ibland beror resistens på förändringar i de ribosomala proteinerna. Resistens mot klindamycin kan induceras av makrolider i makrolidresistenta bakterieisolat. Inducerbar resistens kan påvisas med lappmetoden (diskdiffusionsmetoden) eller i buljong. Mindre vanliga resistensmekanismer är antibiotikamodifiering och aktiv efflux. Mellan klindamycin och linkomycin föreligger fullständig korsresistens. Som med många typer av antibiotika varierar incidensen av resistens med bakteriearter och geografiskt område. Incidensen av resistens mot klindamycin är högre bland meticillinresistenta stafylokockisolat och penicillinresistenta pneumokockisolat än bland organismer som är känsliga för sådana medel.

Mottaglighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för valda arter och lokal information om resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd inhämtas om lokal förekomst av resistens är sådan att det går att ifrågasätta agentens nytta för åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt vid allvarliga infektioner eller

behandlingssvikt rekommenderas det att ställa en mikrobiologisk diagnos, bl.a. en verifiering av patogenen och dess känslighet för klindamycin.

Arter
Mottagliga Grampositiva aerobes <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> Anaerobes <i>Bacteroides fragilis</i> group <i>Bacteroides melaninogenicus</i> <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> spp <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
Resistenta <i>Clostridia</i> spp. <i>Enterococci</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

*Upp till 50 % av meticillin-mottagliga *S. aureus* har rapporterats vara resistenta mot klindamycin i vissa områden. Mer än 90 % av meticillin-resistenta *S.aureus* (MRSA) är resistenta mot klindamycin och det ska inte användas under avvaktan på mottaglighetstestresultat om det föreligger misstanke om MRSA.

Brytpunkter

Resistens definieras oftast som koncentration för känslighet (brytpunkter) som har fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för systemiskt administrerade antibiotika.

Brytpunkter från EUCAST anges nedan.

Arter	MIC brytpunkter (mg/l)		Brytpunkter för zondiameter (mm) ^a	
	S≤	R>	S≥	R<
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C och G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Streptococci</i>	0,5	0,5	19	19

<i>viridans</i>				
Grampositiva anaerobier	4	4	NA	NA
Gramnegativa anaerobier	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aDiskinnehåll: 2 mikrogram klindamycin

NA = inte relevant; S = känslig; R = resistent

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas klindamycin snabbt och nästan fullständigt (>90 %).

Absorptionen påverkas inte av födointag. Topplasmakoncentration uppnås inom cirka 45 minuter efter oral administrering. Biotillgängligheten är icke-linjär och minskar med ökande doser. Efter en dos på 600 mg är den absoluta biotillgängligheten 53±14 %.

Distribution

Klindamycin distribueras vidsträckt i kroppsvätskor och vävnader. Det diffunderar över placentan men inte en frisk blod-hjärnbarriär. 68-93 % av klindamycin i cirkulationen är bundet till plasmaproteiner. Klindamycin distribueras i mycket hög utsträckning intracellulärt pga. dess lipofiliska egenskaper. De intracellulära koncentrationerna är 10-50 gånger högre än de extracellulära koncentrationerna.

Metabolism

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. In vitro-studier visade att klindamycin främst metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, varvid klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylklindamycin bildas.

Eliminering

Halveringstiden är omkring två och en halv timme för barn, och omkring 3 timmar för vuxna.

Klindamycin exkretas som biologiskt aktiva och biologiskt inaktiva metaboliter i fekalier, urin och galla. Fekal exkretion överväger. Omkring 10 % av läkemedlet exkretas i urinen som aktivt läkemedel och omkring 4 % i fekalierna; återstoden exkretas som inaktiva metaboliter.

Karaktäristika hos patienter

Äldre:

Halveringstid, volym av distribution och clearance samt omfattning av absorption efter administrering av klindamycinofosfat förändras inte med ökande ålder.

Patienter med njurinsufficiens:

Vid förekomst av njurinsufficiens förlängs halveringstiden. En dosreduktion krävs dock inte vid mild till moderat njurinsufficiens.

Patienter med leverinsufficiens:

För patienter med moderat till allvarlig leverinsufficiens förlängs halveringstiden, men om dosen ges var 8:e timme är ackumulering sällsynt. Dosreduktion krävs normalt inte för patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter avslöjar inga särskilda risker för människa baserat på studier av upprepad dostoicitet, reproduktiv toxicitet eller genotoxicitet. Inga studier angående karcinogenitet har utförts. Hos hundar framkallade upprepade höga orala doser sårbildning i magens mukosa och gallblåsa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Talk
Magnesiumstearat

Kapselhölje
Gelatin
Titandioxid (E 171)

Tryckbläck
Shellack
Järnoxid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen (PVC/aluminium) innehåller 24, 30, 32, 40 respektive 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43337

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-03-18/2015-11-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-02