

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Abcur 150 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 150 mg klindamycin

Varje 2 ml ampull innehåller klindamycinfosfat motsvarande 300 mg klindamycin

Varje 4 ml ampull innehåller klindamycinfosfat motsvarande 600 mg klindamycin

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium 6,57 mg per ml (före spädning)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Abcur är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av känsliga mikroorganismer (se avsnitt 5.1) hos vuxna och barn äldre än 12 år

- Skelett- och ledinfektioner såsom osteomyelit och septisk artrit orsakade av stafylokokker.
- Kronisk sinuit orsakad av anaeroba bakterier.
- Infektioner i nedre luftvägarna såsom:
 - aspirationspneumoni, lungabscess, nekrotiserande pneumoni och empyemVid misstänkta polymikrobiella lunginfektioner ska läkemedel med tillräcklig effekt mot gramnegativa bakterier ges i kombination för att den ska täcka eventuella gramnegativa bakterier.
- Komlicerade intraabdominella infektioner så som peritonit och bukabscess där behandlingen med klindamycin ska kombineras med ett antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- Bäckeninfectioner och genitala infektioner hos kvinnor såsom bäckeninflammation, endometrit, perivaginala infektioner, tuboovarala abscesser, salpingit och cellulit i bäckenet i kombination med ett annat antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier.
- Hud och mjukdelsinfektioner.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar äldre än 12 år:

- för behandling av svåra infektioner (såsom intraabdominella infektioner, bäckeninfektioner hos kvinnor eller andra svåra infektioner):
1 800–2 700 mg/dag klindamycin uppdelat på 2–3 lika stora doser, i allmänhet i kombination med ett antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier
- för behandling av mindre komplicerade infektioner:
1 200–1 800 mg/dag klindamycin uppdelat på 2–4 lika stora doser.

Den maximala dagliga dosen till vuxna och ungdomar äldre än 12 år är vanligtvis 2 700 mg klindamycin uppdelat på 2–3 lika stora doser. Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

Barn äldre än 1 månad upp till 12 år

För användning till barn rekommenderas andra läkemedel.

Äldre

Halveringstid, distributionsvolym och clearance och absorptionens omfattning efter administrering av klindamycinofosfat förändras inte med stigande ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Doseringskrav hos äldre patienter ska därför inte påverkas av endast ålder. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som bör beaktas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttlig till svår leversjukdom förlängs halveringstiden för eliminering av klindamycin. Dosminskning behövs i allmänhet inte om Clindamycin Abcur administreras var åttonde timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin ska dock övervakas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Beroende på resultaten kan denna åtgärd göra en minskning av dosen eller en ökning av dosintervall nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdomar förlängs halveringstiden för eliminering, dock är en dosreduktion inte nödvändig vid lindrig till måttlig nedsatt njurfunktion. Plasmakoncentrationen bör dock övervakas hos patienter med svår njurinsufficiens eller anuri. Beroende på resultaten kan denna åtgärd göra en dosreduktion eller en ökning av dosintervallet med 8 eller till och med 12 timmar nödvändig.

Dosering vid hemodialys

Klindamycin kan inte elimineras genom hemodialys. Därför är ingen ytterligare dos nödvändig före eller efter hemodialys.

Vid infektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker

Vid infektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker ska behandlingstiden vara minst 10 dagar för att skydda mot efterföljande reumatisk feber eller glomerulonefrit.

Administreringssätt

För intramuskulär injektion eller intravenös infusion efter spädning

Detta läkemedel FÅR INTE administreras som en intravenös bolusinjektion eftersom snabb intravenös injektion av utspädd klindamycin kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4).

Intravenös infusion

För användning via intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas. För en enda infusion ska högst 1 200 mg klindamycin infunderas per timme. Koncentrationen av klindamycin får inte överstiga 18 mg/ml och infusionshastigheten får inte överstiga 30 mg/min. Clindamycin Abcur ska infunderas under minst 10-60 minuter.

<u>Dos</u>	<u>Spädningsvätska</u>	<u>Minsta infusionstid</u>
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1 200 mg	100 ml	40 min

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Intramuskulär injektion

För administrering som intramuskulär injektion ska detta läkemedel användas outspätt. Intramuskulär administrering ska användas när intravenös infusion av någon anledning inte är möjlig. I detta fall får en singeldos på 600 mg klindamycin inte överskridas.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte läkemedlet om lösningen innehåller partiklar eller har en stark färg. Endast klara lösningar utan synliga partiklar får användas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, linkomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Clindamycin Abcur ska endast användas för behandling av allvarliga eller livshotande infektioner. När användning av läkemedlet övervägs bör läkaren beakta typen av infektion och vilken risk en eventuell diarré kan innebära, eftersom fall av kolit har rapporterats under behandling eller upp till två eller tre veckor efter användning av klindamycin. Denna sjukdom förekommer mer sannolikt hos äldre patienter eller försvagade patienter som har genomgått en ansträngande behandling.

Svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive svåra hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som får behandling med klindamycin. Om en överkänslighetsreaktion eller en svår hudreaktion uppkommer ska klindamycin sättas ut och lämplig behandling initieras (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Försiktighet ska iakttas hos patienter:

- med nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.2)
- med störningar i neuromuskulär överföring (myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom osv.) eller som tidigare har haft gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare tjocktarmsinflammation)
- med atopiska sjukdomar.

Svåra allergiska reaktioner kan förekomma även efter den första användningen. I detta fall måste behandling med Clindamycin Abcur avbrytas omedelbart och de normala nödåtgärderna bör genomföras.

Snabb intravenös injektion kan ha en allvarlig effekt på hjärtat (se avsnitt 4.8) och måste undvikas.

Vid långtidsbehandling (längre än 10 dagar) ska blodbilden, leverfunktionen och njurfunktionen kontrolleras regelbundet.

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

Långvarig behandling och upprepade doser av Clindamycin Abcur kan leda till superinfektion och/eller kolonisation med resistenta patogener eller jäst i hud och slemhinnor.

I vissa fall kan klindamycin utgöra ett behandlingsalternativ för patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Det har inte förekommit några rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin och baserat på strukturella skillnader mellan substanserna är korsallergi inte att förvänta. I enskilda fall har dock anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin observerats hos personer med känd penicillinallergi. Detta ska beaktas innan patienter med penicillinallergi behandlas med klindamycin.

Kolit: Utveckling av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. CDAD varierar från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD och är den primära orsaken till "antibiotikaassocierad kolit".

Hypervirulenta stammar av *Clostridium difficile* är förknippade med ökad sjuklighet och dödlighet eftersom dessa infektioner kan vara resistenta mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel.

I detta fall ska en noggrann genomgång av anamnesen göras, eftersom CDAD kan uppstå upp till två månader efter antibiotikabehandling.

Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in.

Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Clindamycin Abcur ska inte användas vid akuta infektioner i luftvägarna som orsakas av virus.

Clindamycin Abcur är inte lämpligt för behandling av meningit, eftersom koncentrationen av antibiotika som uppnås i cerebrospinalvätskan är otillräcklig.

Pediatrisk population

Säkerhet och lämplig dosering av klindamycin för spädbarn yngre än en månad har inte fastställts.

Viktig information om vissa hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 4 ml ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin K-antagonister

Förhöjda mätresultat på koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför ska mätresultat från koagulationstester följas noga hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Det finns korsresistens hos patogener mot klindamycin och lincomycin.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra neuromuskulära blockerare. Det ska således användas med försiktighet hos patienter som får sådana medel.

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 koncentrationen av klindamycin i plasma. Exempel

på starka CYP3A4-hämmare är itraconazol, voriconazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klindamycin och starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket resulterar i en lägre plasmakoncentration. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin minskade den lägsta koncentrationen av klindamycin med 80 % vid samtidig användning av rifampicin som är en stark CYP3A4-inducerare. Vid samtidig användning av klindamycin och starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt. *In vitro*-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Därför är kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan oralt administrerat klindamycin hämma intestinal CYP3A4, men kliniskt relevanta effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerat läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Orala och sukbutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller fosterskada efter administrering av klindamycin, förutom vid doser som orsakade maternell toxicitet. Reproduktionstoxikologiska studier på djur är inte alltid prediktiva för humant svar.

I en stor studie på gravida kvinnor där man undersökte cirka 650 nyfödda som exponerats under graviditetens första trimester sågs ingen ökad missbildningsfrekvens. Det finns dock otillräckliga data om säkerheten av klindamycin under graviditeten.

Klindamycin passerar över placentan hos människa. Det antas att koncentrationer med terapeutisk effekt kan nå fostret. Vid användning under graviditet ska fördelarna och riskerna noggrant övervägas.

Amning

Oralt och parenteralt administrerad klindamycin har återfunnits i bröstmjolk i en koncentration som varierar från 0,7 till 3,8 mikrogram/ml. På grund av risken för sensibilisering eller biverkningar på tarmflora hos barn som ammas ska ammande mödrar inte behandlas med Clindamycin Abcur.

Om behandling av en ammande kvinna med Clindamycin Abcur är nödvändig, ska amningen avslutas.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med klindamycin visade inga effekter på fertiliteten eller parningsförmågan. Det finns inga data om effekten av klindamycin på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Clindamycin Abcur har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomsten av vissa biverkningar (såsom yrsel, sömnhet och huvudvärk) kan dock försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner samt försämra reaktionsförmågan.

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan anges biverkningar som identifierats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning per organsystem och frekvens. Frekvensen av de biverkningar som anges nedan har definierats 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit [#]
	Ingen känd frekvens	kolit orsakad av <i>clostridium difficile</i> , vaginal infektion
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Sällsynta	läkemedelsfeber
	Mycket sällsynta	anafylaktisk reaktion [#]
	Ingen känd frekvens	anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion, överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	dysgeusi, neuromuskulär blockerande effekt
	Ingen känd frekvens	huvudvärk, sömnighet, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	hjärt- och andningsstillestånd ^s
Blodkärl	Vanliga	tromboflebit
	Mindre vanliga	hypotoni ^s
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	övergående hepatit med kolestatisk gulsot
	Ingen känd frekvens	gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	makulopapulärt exantem, morbilliformt exantem, urtikaria
	Sällsynta	toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens- Johnsons syndrom (SJS), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Lyells syndrom, angioödem, exfoliativ dermatit, bullös dermatit, erythema multiforme, klåda, vaginit
	Mycket sällsynta	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	polyartrit
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	smärta, abscess vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	irritation vid injektionsstället
Undersökningar	Vanliga	onormalt leverfunktionstest

*Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

[#] Se avsnitt 4.4.

§ Sällsynta uppkomster har rapporterats efter för snabb intravenös administrering (se avsnitt 4.2).

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

Inga symtom på överdosering har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva metoder för att avlägsna klindamycin ur serum. Det finns ingen känd specifik antidot. Eftersom Clindamycin Abcur administreras intravenöst eller intramuskulärt är magsköljning inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; makrolider, linkosamider och streptograminer; linkosamider., ATC-kod: J01 FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin binder vid den bakteriella ribosomens 50S-subenhet på ett liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar de tidiga stadierna av proteinsyntesen. Klindamycins verkan är framför allt bakteriostatisk, även om höga koncentrationer kan ha långsam baktericid verkan på känsliga stammar.

Farmakodynamisk effekt

Effekten är i huvudsak beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen.

Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin kan bero på följande mekanismer:

Resistens hos stafylokocker och streptokocker baserar sig ofta på ökad bindning av metylgrupper till 23S rRNA (så kallad konstitutiv MLSB-resistens), vilket leder till en kraftig minskning av klindamycins bindningsaffinitet till ribosomen.

Majoriteten av meticillinresistant *S. aureus* (MRSA) uppvisar konstitutiv MLSB-resistens och är därför resistent mot klindamycin. Infektioner som orsakas av makrolidresistenta stafylokokker ska inte behandlas med klindamycin, inte ens vid påvisad känslighet *in vitro*, eftersom behandling kan leda till urval av mutanter med konstitutiv MLSB-resistens.

Stammar med konstitutiv MLSB-resistens uppvisar fullständig korsresistens mellan klindamycin och linkomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) och streptogramin B.

Brytpunkter

Följande minsta inhiberande koncentrationer för känsliga och resistenta bakterier har fastställts: EUCAST brytpunkter (version 8.1, gäller från 2018-05-15)

Brytpunkter

Patogen	Känslig (S) ≤ mg/l	Resistent (R) >mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C, G ^{1, 2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Streptokocker</i> tillhörande Viridansgruppen ³	0,5	0,5
Gramnegativa anaerober	4	4
Grampositiva anaerober	4	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5

¹ Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som känslig. Om antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som resistent och tillägg av följande kommentar övervägas: "Klindamycin kan fortfarande användas för kortvarig behandling av mindre allvarliga hud och mjukdelsinfektioner eftersom utveckling av konstitutiv resistens är osannolik under sådan behandling".

² Den kliniska betydelsen av inducerbar klindamycinresistens vid kombinationsbehandling av svår infektion orsakad av *S. pyogenes* är inte känd.

³ Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som känslig. Om antagonistisk verkan ses bör patogenen rapporteras som resistent.

Prevalensen av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens hos en art kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är därför önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Specialisthjälp bör sökas vid behov när den lokala prevalensen är sådan att läkemedlets användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt då det gäller svåra infektioner eller då behandlingen misslyckats rekommenderas mikrobiologisk diagnos, vilket omfattar identifiering av den patogena organismen och dess känslighet för klindamycin.

Prevalensen av förvärvad resistens i Europa baserat på data för de senaste fem åren från nationella tyska resistensövervakningsprojekt och studier (Z.A.R.S. januari 2017)

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Actinomyces israelii °
Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokocker tillhörande viridansgruppen^ °

Anaeroba mikroorganismer

Bacteroides spp. ° (förutom *B. fragilis*)
Clostridium perfringens °
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Prevotella spp. °
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp. °

Andra mikroorganismer

Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Gardnerella vaginalis °
Mycoplasma hominis °

Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (meticillinresistanta)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Moraxella catarrhalis\$

Anaeroba mikroorganismer

Bacteroides fragilis

Naturligt resistenta organismer

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaeroba mikroorganismer

Clostridium difficile

Andra mikroorganismer

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Inga uppdaterade data fanns tillgängliga när tabellerna offentliggjordes. Baserat på primär litteratur, vetenskaplig standardlitteratur och behandlingsrekommendationer antas arterna vara känsliga.

\$ Hos de flesta isolat visar den naturliga känsligheten intermediär resistens.

+ Åtminstone ett område där förekomsten av resistens är högre än 50 %.

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Förekomsten av resistens kan variera beroende på streptokockarter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Klindamycin distribueras i stor omfattning intracellulärt (i kroppsvätskor och vävnader, inklusive skelett). Den intracellulära koncentrationen är 10-50 gånger högre än den extracellulära. Inga signifikanta koncentrationer av klindamycin uppnås i cerebrospinalvätskan, även i närvaro av inflammerade hjärnhinnor. Klindamycin är till 92-94 % bundet till plasmaproteiner och har god penetration i de flesta vävnader. Substansen passerar placentan men inte en normal blod-hjärnbarriär.

Metabolism

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. In vitro-studier visade att klindamycin primärt metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, då klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin bildas.

Eliminering

Klindamycin utsöndras också i aktiv form huvudsakligen via galla (10 %) och avföringen (3,6 %) men till viss del även via urinen; den återstående mängden utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter. Efter oral administrering är halveringstiden cirka 2,4 timmar.

Särskilda populationer

Äldre: Farmakokinetiska studier på äldre frivilliga försökspersoner (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) indikerar att enbart ålder inte påverkar de farmakokinetiska egenskaperna hos klindamycin efter intravenös administrering av klindamycinfosfat. Efter oral administrering av klindamycin ökas halveringstiden till cirka 4 timmar (intervall 3,4-5,1 timmar) hos äldre jämfört med 3,2 timmar (intervall 2,1-4,2 timmar) hos unga vuxna. Omfattningen av absorptionen skiljer sig inte mellan de olika åldersgrupperna. Dosjustering är inte nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Serumhalveringstiden är något ökad hos patienter med markant nedsatt njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva för att avlägsna klindamycin från serumet.

Överviktiga pediatrika patienter och överviktiga unga vuxna: En analys av farmakokinetiska data från överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till mindre än 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år visade att klindamycinclearance och distributionsvolym, normaliserat med total kroppsvikt, är jämförbara oavsett övervikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Symtom på förgiftning är minskad aktivitet hos djuren och kramper.

Efter upprepade (intramuskulära) doser av klindamycin till hundar rapporterades en ökning av ASAT och ALAT och även en lätt ökning av levervikten utan morfologiska förändringar. Långvarig administrering av klindamycin till hundar orsakade skador på magslemhinnan och gallblåsan.

Efter intramuskulär och subkutan administrering observerades lokala reaktioner vid injektionsstället (inflammationer, blödningar och vävnadsskada), men koncentrationen av den administrerade lösningen var avsevärt högre än den maximala terapeutiska koncentrationen.

Mutagenicitet och tumörframkallande potential

In vitro- och *in vivo*-studier för klindamycin tyder inte på mutagen potential. Inga långtidsstudier har utförts på djur för bedömning av tumörframkallande potential av klindamycin.

Reproduktionstoxicitet

Studier på råttor och möss som behandlats med klindamycin gav inga belägg för nedsatt fertilitet eller embryo-/fostertoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar innehållande klindamycinsalter har ett lågt pH-värde och inkompatibilitet kan rimligen förväntas med alkaliska beredningar eller med läkemedel som är instabila vid lågt pH. Inkompatibilitet har rapporterats med ampicillinnatrium, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, fenytoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 2 år

Efter spädning: 24 timmar

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats för 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning/spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampull av klar glas

Förpackningsstorlekar: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 1 x 4 ml, 5 x 4 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För användning via intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Koncentrationen av klindamycin får inte överstiga 18 mg/ml i infusionslösningen (se avsnitt 4.2).

Spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska bara användas om den är klar och fri från partiklar.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61244

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-12-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-08