

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindamycin Navamedic 300 mg infusionsvätska, lösning
Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clindamycin Navamedic 300 mg infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 6 mg klindamycin.
En påse med 50 ml lösning innehåller 300 mg klindamycin.

Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 12 mg klindamycin.
En påse med 50 ml lösning innehåller 600 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt

En 50 ml påse innehåller 5,674 mg natrium (0,247 mmol) och 2,5 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Detta läkemedel är en klar och färglös lösning.

pH = 5,5–7,0

Osmolalitet:

Clindamycin Navamedic 300 mg infusionsvätska, lösning = 268–308 mOsm/kg

Clindamycin Navamedic 600 mg infusionsvätska, lösning = 299–339 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klindamycin är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av känsliga mikroorganismer (se avsnitt 5.1) hos vuxna och ungdomar äldre än 12 år.

Vid aeroba infektioner är klindamycin ett behandlingsalternativ när andra antibakteriella medel är ineffektiva eller kontraindicerade (t.ex. vid allergier mot penicilliner). Vid anaeroba infektioner kan klindamycin betraktas som förstahandsläkemedlet:

- skelett- och ledinfektioner
 - kronisk sinuit orsakad av anaeroba bakterier
 - infektioner i nedre luftvägarna, såsom:
 - aspirationspneumoni, lungabscess, nekrotiserande pneumoni och empyema.
- Vid misstänkta polymikrobiella lunginfektioner ska läkemedel med tillräcklig effekt mot gramnegativa bakterier ges i kombination för att den ska täcka eventuella gramnegativa bakterier.

- komplicerade intraabdominella infektioner såsom peritonit och bukabscess där behandlingen med klindamycin ska kombineras med ett antibiotikum med god effekt mot aeroba gramnegativa bakterier
- bäckeninfektioner och genitala infektioner hos kvinnor såsom bäckeninflammation, endometrit, perivaginala infektioner, tuboovariala 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

Klindamycin-infusionsvätska är en injicerbar lösning som inte behöver spädas ytterligare. Doseringen bör bestämmas av svårighetsgraden av infektionen, patientens tillstånd och känsligheten hos den mikroorganism som orsakar sjukdomen.

Vuxna och ungdomar över 12 år

Allvarliga infektioner (såsom intraabdominella infektioner, bäckeninfektioner hos kvinnor)

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.

Doser upp till 4 800 mg/dag kan ges vid mycket allvarliga intraabdominella infektioner.

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.

Pediatrisk population

Clindamycin Navamedic har utvecklats som en infusionsvätska, lösning, som är klar att använda i påsar med 50 ml och är inte lämpligt för användning hos barn under 12 år. För pediatrisk population rekommenderas därför klindamycin 150 mg/ml injektionsvätska, lösning i ampuller.

Äldre patienter

Halveringstiden, distributionsvolymen och clearance samt absorptionsgraden efter administrering av klindamycinofosfat förändras inte med ökande ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Därför ska doseringskraven för äldre inte enbart påverkas av åldern. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som ska tas hänsyn till.

Dosering för patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttlig till svår leversjukdom förlängs halveringstiden för eliminering av klindamycin. Dosminskning behövs i allmänhet inte om Clindamycin Navamedic administreras var åttonde timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin ska dock övervakas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Beroende på resultaten kan dosminskning eller utökning av dosintervallet krävas.

Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdomar förlängs halveringstiden för eliminering, men ingen dosminskning krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller anuri ska plasmakoncentrationen övervakas. Beroende på resultaten kan dosminskning eller utökning av dosintervallet till 8 eller till och med 12 timmar krävas.

Dosering vid hemodialys

Klindamycin kan inte avlägsnas genom hemodialys. Ingen extra dos krävs därför 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 intravenös infusion

Klindamycin Navamedic administreras som intravenös infusion och ska infunderas under minst 10–60 minuter. Koncentrationen av klindamycin-infusionsvätska, lösning, motsvarar 6 mg/ml eller 12 mg/ml.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Läkemedlet får inte användas 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

Klindamycin ska endast användas för behandling av allvarliga eller livshotande infektioner.

Kolit

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 är sannolikt av svårare grad hos äldre eller försvagade patienter.

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 florans 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. Detta kan potentiellt utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera i svårighetsgrad från mild till dödlig.

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.

Överkänslighetsreaktioner

Svåra överkänslighetsreaktioner inklusive svåra hudreaktioner, såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN, Lyells syndrom) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats under behandling med klindamycin. Om svår överkänslighet eller svåra hudreaktioner inträffar, måste behandlingen med Klindamycin Navamedic sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Försiktighetsåtgärder vid användning

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.

Allergi

Svåra allergiska reaktioner kan förekomma redan efter den första dosen. Om detta inträffar måste behandlingen med Clindamycin Navamedic omedelbart sättas ut och lämpliga akutåtgärder sättas in.

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 befintlig penicillinallergi. Detta ska beaktas innan patienter med penicillinallergi behandlas med klindamycin.

Administrering

Snabb intravenös injektion kan orsaka allvarliga hjärtbiverkningar (se avsnitt 4.8) och ska undvikas.

Laboratorietester

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

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

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).

Hos patienter med svår njur- och/eller leversjukdom ska klindamycin användas med försiktighet och serumnivåerna av klindamycin ska övervakas (se avsnitt 4.2).

Resistens

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

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

Clindamycin Navamedic 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. Clindamycin Navamedic rekommenderas inte för barn under 12 år på grund av dess läkemedelsform.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 2,5 gram glukos per 50 ml påse. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 50 ml påse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin K-antagonister

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

Erytromycin

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

Linkomycin

Patogener har även uppvisat korsresistens mellan klindamycin och linkomycin.

Neuromuskulära blockerare

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra neuromuskulära blockerare. Klindamycin ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana preparat.

CYP3A4- och CYP3A5-hämmare och -inducerare

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 itrakonazol, vorikonazol, 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-enzymers 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 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 effekter på människa.

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 administrerat klindamycin har rapporterats utsöndras i bröstmjolk i en koncentration som varierar från < 0,50 till 3,8 mikrog/ml.

Klindamycin kan potentiellt orsaka biverkningar på det ammade barnets tarmflora såsom diarré eller blod i avföringen, eller utslag.

Systemiskt administrerat klindamycin rekommenderas inte under amning, och ett beslut bör fattas om att avbryta amningen eller välja ett alternativt behandlingsalternativ. Fördelarna med amning för barnets utveckling och hälsa bör övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

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

Klindamycin 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

Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar efter administrering av Clindamycin Navamedic

Organsystem-klass	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)
Infektioner och infestationer		antibiotika-associerad pseudo-membranös kolit*#				kolit orsakad av <i>clostridium difficile</i> *, vaginal infektion*
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos*, leukopeni*, neutropeni*, trombocytopeni*, eosinofili	granulocytopeni			

Organsystem-klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10,000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun-systemet				angioödem, ledsvullnad läkemedels-feber	anafylaktisk reaktion*#	anafylaktoid reaktion*#, anafylaktisk chock*, överkänslighetsreaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet			smakstörningar (dysgeusi), neuromuskulär blockerande effekt			parosmi, huvudvärk, sömnhighet, yrsel
Hjärtat			hjärt- och andningsstillestånd§			
Blodkärl		tromboflebit	hypotension§			
Magtarm-kanalen	diarré**, abdominal smärta, kräkningar, illamående	buksmärta**, esofagit, inflammation i mun-slemhinnan				
Lever och gallvägar					övergående hepatit med gulsot	gulsot*
Hud och subkutan vävnad		makulo-papulärt exantem, morbilliformt exantem*, urtikaria	<i>erythema multiforme</i> , klåda*	toxisk epidermal nekrolys, (TEN)*#, Stevens–Johnsons syndrom (SJS)*#, Lyells syndrom, angioödem, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, vaginit	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*#, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*
Muskulo-skeletala systemet och bindväv					polyartrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället			smärta, abscess vid injektionsstället			irritation vid injektionsstället*

Organsystem-klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10,000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Under-sökningar och provtagningar		onormala lever-funktions-tester, förhöjda trans-aminaser i serum				
Njurar och urinvägar						akut njurskada#

Se avsnitt 4.4

* Biverkningar identifierade efter godkännandet för försäljning

** Ofta lindriga och försvinner ofta under behandlingen eller efter utsättning av behandlingen. Dessa biverkningar beror på dosen.

§ Sällsynta fall har rapporterats efter för snabb intravenös administrering (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

Webbplats: 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 specifik antidot. Eftersom Clindamycin Navamedic administreras intravenöst 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: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin binder vid den bakteriella ribosomens 50S-subenhet på ett liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar 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.

Resistens

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 stafylokocker 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.

Tolkningskriterier för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för klindamycin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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.

Resistens definieras vanligtvis med hjälp av känslighetsinterpretationskriterier (brytpunkter) som fastställts av Europeiska kommissionen för testning av antimikrobiell känslighet (EUCAST) för systemiskt administrerade antibiotika.

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 förvärvad 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 resistent 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

Absorption

Klindamycinderivatens farmakokinetik skiljer sig endast fram till absorption och spjälkning av estrarna. Därefter förekommer klindamycin i kroppen som fri bas (aktiv form). Estrarna anses därför vara prodrugs.

Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral användning. Efter intravenös administrering av 300 mg är den genomsnittliga koncentrationen i serum efter en timme cirka 4–6 mikrog/ml.

Distribution

Graden av bindning av klindamycin till plasmaproteiner är koncentrationsberoende och i det terapeutiska intervallet är den 40–94 %.

Klindamycin distribueras lätt till vävnader, passerar placentabariären och passerar över i bröstmjolk. Diffusion till det subarahnoidala rummet är otillräcklig även vid hjärnhinneinflammation.

Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, pleuravätska, upphostningar och var.

Följande samtidiga serumkoncentrationer av den aktiva substansen har rapporterats: i benvävnad 40 % (20–75 %), i synovialvätska 50 %, i peritonealvätska 50 %, i pleuravätska 50–90 %, i upphostningar 30–75 % och i var 30 %.

Metabolism

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen i levern.

In vitro-studier av mikrober i levern och tarmen hos människa visade att klindamycin främst oxidiseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP4A5, då klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin bildas.

Halveringstiden för klindamycin i serum är cirka 3 timmar hos vuxna och cirka 2 timmar hos barn. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och måttligt till svårt nedsatt leverfunktion förlängs halveringstiden för eliminering.

Vissa metaboliter är mikrobiologiskt aktiva (N-desmetyl och sulfoxid). Läkemedel som inducerar leverenzymerna förkortar den genomsnittliga retentionstiden för klindamycin i kroppen.

Eliminering

2/3 av klindamycindosen elimineras via avföringen och 1/3 via urinen. Mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen.

Klindamycin kan inte avlägsnas genom dialys.

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.

Mutagenitet 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

Glukosmonohydrat

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Följande läkemedel har rapporterats vara inkompatibla med klindamycin:

ampicillinnatrium, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml genomsklinliga polyolefinpåsar med två polyolefinslangportar och en twist-off port (tillverkad av polyolefinmaterial) innehållande 50 ml steril lösning.

Förpackningsstorlekar:

10 påsar i ytterpåsar av folie

24 påsar i ytterpåsar av folie

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ska användas omedelbart efter att påsen har öppnats.

Kassera överbliven lösning omedelbart efter första användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57877 (300 mg)

57878 (600 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-10-30

Datum för den senaste förnyelsen: 2024-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-13