

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 150 mg klindamycin (som fosfat).

En 2 ml ampull innehåller 300 mg klindamycin (som fosfat).

En 4 ml ampull innehåller 600 mg klindamycin (som fosfat).

En 6 ml ampull innehåller 900 mg klindamycin (som fosfat).

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller upp till 7,72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning [Injektion/infusion]

Klar och färglös till nästan färglös lösning.

pH: 5,50 – 7,00

Osmolalitet: 760-900 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin Noridem är avsett för behandling av följande allvarliga infektioner orsakade av klindamycinkänsliga mikroorganismer hos vuxna, ungdomar och barn ≥ 1 månad (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Skelett- och ledinfektioner
- Kronisk bihåleinflammation
- Infektioner i de nedre luftvägarna
- Intraabdominala infektioner
- Bäcken- och kvinnliga genitalinfektioner
- Hud- och mjukdelsinfektioner
- Tandinfektion
- Behandling av bakteremi som associeras med eller misstänks vara associerad med någon av ovanstående infektioner

och

- Behandling av opportunistiska infektioner från *Toxoplasma gondii* och *Pneumocystis jirovecii* hos vuxna patienter med nedsatt immunförsvar.

Vid aeroba infektioner utgör klindamycin en alternativ behandling om andra antibakteriella läkemedel är inaktiva eller kontraindicerade (t.ex. vid allergi mot penicilliner). Vid anaeroba infektioner kan behandling med klindamycin som förstahandsval övervägas. Vid polymikrobiell infektion bör kombination med ett läkemedel med tillräcklig aktivitet mot gramnegativa bakterier övervägas.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar äldre än 12 år

- för behandling av svåra infektioner: 1800 till 2700 mg klindamycin dagligen uppdelat på 2 till 4 lika stora doser, vanligtvis i kombination med ett antibiotikum med god aktivitet mot aeroba gramnegativa bakterier.
- eller för behandling av mindre komplicerade infektioner: 1200 till 1800 mg klindamycin dagligen administrerat i 3 till 4 lika stora doser.

Normalt är den maximala dagliga dosen för vuxna och ungdomar äldre än 12 år 2700 mg klindamycin i 2 till 4 lika stora doser. Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

Pediatrisk population

Barn äldre än 1 månad upp till 12 år:

Vid allvarliga infektioner: 15–25 mg/kg och dygn uppdelat på 3 till 4 lika stora doser.

Vid mycket allvarliga infektioner: 25–40 mg/kg och dygn uppdelat på 3 till 4 lika stora doser, och med lägsta rekommenderade dos 300 mg/dygn oavsett kroppsvikt.

Klindamycin ska doseras baserat på total kroppsvikt oavsett övervikt.

Den maximala dagliga dosen bör inte överstiga den för vuxna.

Äldre

Halveringstiden, distributionsvolymen, clearance och absorptionsgraden efter administrering av klindamycinofosfat förändras inte av ökad ålder. Analys av data från kliniska studier har inte avslöjat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Därför krävs ingen dosjustering hos äldre patienter med normal leverfunktion och normal (beroende på ålder) njurfunktion. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som bör beaktas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leversjukdom av måttlig till svår grad förlängs eliminationshalveringstiden för klindamycin. En dosreduktion är vanligtvis inte nödvändig om klindamycin administreras var 8:e timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin bör följas hos patienter med svår leverinsufficiens. Beroende på plasmakoncentration kan en minskning av dos eller ökning av doseringsintervall bli nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion förlängs eliminationshalveringstiden. Dosreduktion är inte nödvändig vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Plasmakoncentrationen ska följas hos patienter med uttalad njursvikt eller anuri. Beroende på plasmakoncentration kan en minskning av dos eller ökning av doseringsintervall med 8 eller till och med 12 timmar bli nödvändig.

Dosering vid hemodialys

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

Behandlingens varaktighet

Vid bevisade eller misstänkta infektioner med β -hemolytiska streptokocker bör behandlingen med klindamycin fortsätta i minst 10 dagar för att skydda mot efterföljande reumatisk feber eller glomerulonefrit.

Administreringssätt

Clindamycin Noridem administreras som intramuskulär injektion eller intravenös infusion. Clindamycin Noridem måste spädas före intravenös administrering och ska infunderas under minst 10–60 minuter. Koncentrationen av klindamycin bör inte överstiga 18 mg/ml. Vid intramuskulär administrering ska Clindamycin Noridem användas utspädd

Överskridning av 600 mg klindamycin som en intramuskulär (i.m.) singeldos rekommenderas inte, och inte heller överskridning av en singeldos på 1,2 g klindamycin i en 1-timmes-infusion.

Alternativt kan en intravenös första dos ges som en snabb infusion och följas av en kontinuerlig intravenös (i.v) infusion.

För spädningsinstruktioner före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga 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 fått behandling med klindamycin. Om en överkänslighetsreaktion eller en allvarlig hudreaktion inträffar, ska behandlingen avbrytas och lämplig behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allergi

Allvarliga allergiska reaktioner kan uppstå redan efter den första dosen. I detta fall måste klindamycinbehandling avbrytas omedelbart och akut omhändertagande påbörjas genast.

Klindamycinbehandling kan vara en alternativ behandlingsform för patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Det har inte förekommit några rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin. Korsallergi förväntas inte på grund av strukturella skillnaderna mellan substanserna. I enskilda fall finns dock information om anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin hos personer med en redan existerande penicillinallergi. Detta bör beaktas när klindamycin övervägs till dessa patienter.

Kolit

Klindamycin 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.

Utveckling av *Clostridioides difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive klindamycin. Det sträcker sig från mild diarré till dödlig kolit.

Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala floran i tjocktarmen vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. *C. difficile* producerar toxiner A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD och är en primär orsak till "antibiotikaassocierad kolit".

Hypervirulenta stammar av *C. difficile* är associerade med ökad sjuklighet och mortalitet eftersom sådana infektioner kan vara resistenta mot antibiotikabehandling 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

Försiktighetsåtgärder

Försiktighet bör iakttas hos patienter med

- nedsatt lever- och/eller njurfunktion (se avsnitt 4.2),
- störningar i neuromuskulär transmission (Myastenia gravis, Parkinsons sjukdom etc.) eller
- historia av gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare inflammationer i tjocktarmen).
- atopiska sjukdomar.

Bolös injektion

Snabb intravenös injektion kan orsaka hjärtstillestånd och måste därför undvikas (se avsnitt 4.8).

Laboratorietester under behandlingen

Hos spädbarn under ett år och vid långtidsbehandling (längre än 10 dagar), ska blodbild, leverfunktion och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

Akut njurskada

Akut njurskada och 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).

Behandlingsresistenta infektioner

Långvarig och upprepade behandling med klindamycin kan leda till en superinfektion och/eller kolonisering med resistenta patogener eller jäst på hud och slemhinnor.

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

Klindamycin är inte lämpligt för behandling av meningit, eftersom koncentrationen av antibiotika i cerebrospinalvätskan är otillräcklig.

Pediatrik population

Säkerhet och lämplig dosering hos spädbarn yngre än en månad har inte fastställts.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 7,72 mg natrium per ml, vilket motsvarar 0,39 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin K-antagonister

Ökade koagulationsvärden (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin,

acenokumarin och fluindion). Koagulationen bör därför övervakas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Erytromycin

Undvik om möjligt kombinationen klindamycin och erytromycin eftersom en antagonistisk effekt av antibakteriell verkan har observerats *in vitro*.

Linkomycin

Det finns korsresistens hos patogener mot klindamycin och lincomycin.

Neuromuskulära blockerande medel

Klindamycin har neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av muskelavslappande medel. Det kan leda till oväntade livshotande händelser under operation.

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, och i mindre utsträckning av CYP3A5, till huvudmetaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylk lindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A4-hämmare är itraconazol, voriconazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet rekommenderas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin och sänka plasmakoncentrationen. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin, sågs ca 80 % lägre dalvärde av klindamycin om det gavs samtidigt med rifampicin som är en stark inducerare av CYP3A4. Patienter bör övervakas avseende eventuell försämrad behandlingseffekt om klindamycin används samtidigt om starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital.

In vitro-studier indikerar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym är därför osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan oralt administrerat klindamycin hämma CYP3A4 i tarmen. Kliniskt betydelsefulla effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 för klindamycin under graviditet.

I kliniska prövningar med gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av medfödda avvikelser. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor under graviditetens första trimester.

Klindamycin passerar placentan. Det antas att en koncentration med terapeutisk effekt kan uppnås i fostret.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Clindamycin Noridem ska endast administreras när inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga.

Amning

Klindamycin utsöndras i modersmjölk och det finns risk för effekter hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade kvinnor. Dessa effekter är risk för sensibilisering, hudutslag, diarré, blod i avföringen och kolonisering av jäst. Clindamycin Noridem ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier visade inga effekter på fertiliteten. Det finns inga data om inverkan av klindamycin på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Clindamycin Noridem har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel, sömnhet och huvudvärk kan begränsa förmågan att köra bil och använda maskiner.

I enstaka fall har biverkningar (t.ex. anafylaktisk chock) observerats (se avsnitt 4.8) som inneburit att patient har varit oförmögen att framföra fordon eller använda maskiner och arbeta utan lämpliga försiktighetsåtgärder på grund av ostadighet.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar biverkningar efter organsystem och frekvens. Biverkningarna har identifierats i kliniska prövningar och i övervakning efter marknadsföring.

Frekvensgrupperingen definieras enligt följande konvention:

Mycket vanligt ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)

Okänd (kan inte uppskattas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		pseudomembranös kolit* [#]				kolit orsakad av <i>Clostridioides difficile</i> *, vaginal infektion*
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos*, neutropeni*, trombocytopeni*, leucopeni*, eosinofili				
Immunsystemet				läkemedelsfeber	anafylaktisk reaktion *, [#]	anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet			dysgeusi, neuromuskulär blockerande effekt			huvudvärk, sömnhet, yrsel
Hjärtsjukdomar			hjärt- och andningsstillestånd [§]			
Blodkärl		tromboflebit	hypotoni [§]			
Magtarmkanalen	diarré, buksmärtor, kräkningar, illamående					
Lever och gallvägar					övergående hepatit med kolestatisk gulsot	gulsot*
Hud och subkutan vävnad		makulopapulär exantem, morbilliformt exantem*, urticaria		toxisk epidermal nekrolis (TEN)*, Stevens-Johnsons	hudutslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktion)	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, akut

				syndrom (SJS)*, Lyells syndrom, angioödem*, exfoliativ dermatit* bullös dermatit*, erythema multiforme*, klåda, vaginit		generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Polyartrit	
Njurar och urinvägar						akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl- let			smärta, abscess vid injektionsstället			irritation vid injektionsstället*
Undersökningar		onormalt leverfunktionstest				

* Biverkningar identifierade från erfarenheter efter marknadsföring

se avsnitt 4.4

§ Sällsynta fall 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 överdossymtom har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är ineffektiva. Det finns ingen känd specifik antidot. Clindamycin Noridem administreras via i.m. eller i.v och därför är ventrikelsköljning inte en användbar metod.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning; Linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin binder till 50S-subenheten i den bakteriella ribosomen och hämmar proteinsyntesen. Klindamycin har en övervägande bakteriostatisk verkan.

Farmakodynamisk effekt

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

Resistensmekanism

Resistens mot klindamycin kan bero på följande mekanismer:

Resistens mot stafylokocker och streptokocker baseras 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 orsakade 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 visar fullständig korsresistens mellan klindamycin och lincomycin, makrolider (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, spiramycin) och streptogramin B.

Brytpunkter

Vanliga spädningsserier används för klindamycintestning. Nedanstående tabell innehåller brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), Version 13.0, giltig från 2023-01-01.

Kliniska brytpunkter

Patogen	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (groups A, B, C, G) ^{1, 2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> tillhörande Viridansgruppen ⁴	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁵	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Inducerbar klindamycinresistens kan påvisas genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som känsligt. Om det upptäcks, rapportera som resistent och överväg att lägga till denna kommentar till rapporten: "Klindamycin kan fortfarande användas för korttidsbehandling av mindre allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner eftersom det är osannolikt att konstitutiv resistens utvecklas under sådan behandling".

² Den kliniska betydelsen av inducerbar klindamycinresistens vid kombinationsbehandling av allvarliga *S. pyogenes*-infektioner är inte känd.

³ Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som känsligt. Om det upptäcks, rapportera som resistent.

⁴ Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Om det inte upptäcks, rapportera som testat enligt de kliniska brytpunkterna. Om det upptäcks, rapportera som resistent.

⁵ Inducerbar klindamycinresistens kan förekomma hos *Corynebacterien*. Detta kan detekteras genom antagonism av klindamycinaktivitet av ett makrolidmedel. Den kliniska betydelsen är okänd. Det finns för närvarande ingen rekommendation för testning.

Prevalens av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Speciellt vid svåra infektioner eller terapivikt rekommenderas mikrobiologisk diagnos med verifiering av patogenen och dess känslighet för klindamycin.

Vanligen känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococci i "viridans"-gruppen [°] ^
Anaeroba mikroorganismer
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Bacteroides</i> spp. [°] (exkl. <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> [°]
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Övriga mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistenta) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
Anaeroba mikroorganismer
<i>Bacteroides fragilis</i>

Naturligt resistenta organismer
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroba mikroorganismer
<i>Clostridioides difficile</i>
Andra mikroorganismer
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Inga uppdaterade data fanns tillgängliga när tabellerna offentliggjordes. Primärlitteratur, vetenskaplig standardlitteratur och terapeutiska rekommendationer förutsätter känslighet.
\$ Inneboende känslighet hos de flesta isolaten visar mellanliggande resistens.
+ Åtminstone ett område där förekomsten av resistens är högre än 50%.
^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på vilka streptokockarter som finns.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Klindamycinderivat skiljer sig endast i sin tid för absorption och delning av estrarna. Efteråt finns klindamycin i kroppen som en fri bas (aktiv form). Estrarna bör anses vara prodrugs.

Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral injection. Tre timmar efter intramuskulär administrering av 300 mg är maximala serumnivåer ca. 6 mikrogram/ml. En timme efter intravenös administrering av 300 mg är serumkoncentrationen i medel ca. 4–6 mikrogram/ml.

Distribution

Klindamycins plasmaproteinbindningsgrad är koncentrationsberoende och ligger inom det terapeutiska intervallet mellan 40–94 %.

Klindamycin distribueras lätt till vävnader, passerar genom placentabarriären och distribueras i bröstmjolk. Diffusion till det subaraknoidalrummet är otillräcklig även om hjärnhinnorna är inflammerade. Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, pleuravätska, expektorationer och var. Följande samtida serumkoncentrationer av den aktiva substansen har rapporterats: i benvävnad 40 % (20–75 %), i synovialvätska 50 %, i peritonealvätska 50 %, i pleuravätska 50–90 %, i expektorationer 30–75 % och i var 30 %.

Metabolism

Klindamycin metaboliseras huvudsakligen i levern.

In vitro-studier på humana lever- och tarmmikrosomer indikerar att klindamycin huvudsakligen oxideras av CYP3A4, med mindre bidrag från CYP3A5, och bildar klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylclindamycin.

Klindamycins halveringstid i serum är ca. 3 timmar hos vuxna och ca. 2 timmar hos barn. Vid njurinsufficiens och måttlig till svår leverinsufficiens förlängs halveringstiden.

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

Eliminering

Klindamycin elimineras till 2/3 via feces och till 1/3 via urinen. Mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen.

Klindamycin kan inte dialyseras.

Överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till under 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år:

Analys av farmakokinetiska data från överviktiga pediatrika patienter i åldern 2 till under 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år visade att klindamycinclearance och distributionsvolym normaliserade till total kroppsvikt var jämförbara med normalviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förgiftningssymtom hos djur är visade sig som minskad aktivitet och kramper.

Efter upprepade doser klindamycin intramuskulärt till hundar rapporterades en ökning av ASAT och ALAT och en lätt ökning av levervikten utan synliga morfologiska förändringar. Långvarig administrering av klindamycin till hundar inducerade 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.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på djur för att utvärdera den karcinogena potentialen hos klindamycin har inte utförts.

Mutagenicitet

Utförda genotoxiska tester inkluderar ett mikronukleustest på råttor och ett Ames Salmonella Reversion-test. Resultaten från båda testerna var negativa.

Reproduktionstoxicitet

Embryostudier av fosterutveckling efter exponering för oralt klindamycin hos råttor, och subkutan administrering av klindamycin hos råttor och kaniner, visade utvecklingstoxicitet endast vid doser som orsakade toxicitet hos modern.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner efter administrering av oralt klindamycin (endast råttor) och subkutan klindamycin visade inga tecken på fertilitets- eller fosterskada, förutom efter doser som orsakade toxicitet hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid 5N (för pH-justering)
Saltsyra 5N (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande aktiva substanser får inte administreras tillsammans med klindamycin: ampicillin, aminofyllin, barbiturater, kalciumglukonat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium och ranitidinhydroklorid. Lösningar av klindamycinsalter har ett lågt pH och inkompatibilitet kan rimligen förväntas med alkaliska preparat eller med läkemedel som är instabila vid lågt pH.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats upp till 24 timmar vid 25 °C och 2-8 °C efter spädning med med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) vid klindamycinkoncentration 6 mg/ml och 18 mg/ml i polypropeninfusionspåsar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning, om inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om spädd produkt inte administreras omedelbart är förvaringstider och förhållanden före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller, typ I, klart glas innehållande 2 ml, 4 ml eller 6 ml lösning förpackade i kartongaskar med 1, 5, 10 eller 25 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Clindamycin Noridem måste spädas före intravenös administrering. Koncentrationen av klindamycin får ej överstiga 18 mg/ml i spädningsvätskan. Infusionen ska ges under minst 10 - 60 minuter (infusionshastighet högst 30 mg/min). Clindamycin Noridem får aldrig injiceras som en intravenös bolusdos.

Dos klindamycin	Volym spädningsvätska	Minsta infusionstid
300 mg	50 ml	10 minuter
600 mg	50 ml	20 minuter
900 mg	50 -100 ml	30 minuter
1200 mg	100 ml	60 minuter

Clindamycin Noridem kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Intramuskulär administrering är indicerat när intravenös infusion av någon anledning inte är möjlig.

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning och även efter spädning. Endast klara lösningar fria från synliga partiklar bör användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Markariou,
Mitsi Building 3, Office. 115,
10 65 Nicosia
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62705

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-08-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-15