PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 150 mg klindamycin.

Varje ampull med 2 ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 300 mg klindamycin.

Varje ampull med 4 ml lösning innehåller klindamycinfosfat motsvarande 600 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt
Varje ml lösning innehåller 9 mg bensylalkohol – se avsnitt 4.4.
Varje ml lösning innehåller upp till 8,6 mg natrium – se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Läkemedlet är en klar, färglös till svagt gulfärgad lösning, fri från synliga partiklar.
pH 5,5-7,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindamycin hameln är avsett för behandling av följande svåra infektioner orsakade av känsliga mikroorganismer (se avsnitt 5.1) hos vuxna och barn äldre än 4 veckor:
- Ben- och ledinfektioner
- Kronisk sinuit
- Infektioner i nedre luftvägarna
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Bäckeninfektioner och genitala infektioner hos kvinnor
- Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar äldre än 12 år
- För behandling av svåra infektioner:
  - 1 800 till 2 700 mg klindamycin dagligen, motsvarande 12 till 18 ml Clindamycin hameln administrerat i 2 till 4 lika stora doser, vanligtvis i kombination med ett antibiotikum med god aktivitet mot aeroba gramnegativa bakterier, särskilt i fall av
    - Intraabdominella infektioner (såsom peritonit och buksabscess)

    - Bäckeninfektioner och genitala infektioner hos kvinnor (såsom PID, endometrit, perivaginala infektioner, tubo-ovariella abscesser, salpingit och bäckencellulit)
    - Misstänkt polymikrobiell lunginfektion (såsom vid aspirationspneumoni, lungabscess, nekrotiserande pneumoni och empyem)
- För behandling av mindre svåra infektioner
    - 1 200 mg till 1 800 mg klindamycin dagligen, motsvarande 8 till 12 ml Clindamycin hameln administrerat i 3 eller 4 lika stora doser.

Doser upp till 4 800 mg/dag har getts vid livshotande infektioner.

Individuella intramuskulära doser större än 600 mg klindamycin eller intravenösa infusionsdoser större än 1 200 mg klindamycin under en och samma entimmesinfusion rekommenderas inte.

Alternativt kan läkemedlet administreras i form av en snabb engångsinfusion för den första dosen följt av kontinuerlig i.v. infusion.

Pediatrisk population
Clindamycin hameln innehåller bensylalkohol och ska därför inte ges till prematura eller matura nyfödda och bör användas med försiktighet hos barn äldre än fyra veckor – se avsnitt 4.4.

Barn över 1 månad och upp till 12 år
Beroende på svårighetsgraden av infektionen rekommenderas 20-40 mg/kg/dag uppdelat i tre eller fyra lika stora doser.

Clindamycin hameln måste doseras baserat på total kroppsvikt oavsett övervikt (se avsnitt 5.2).

Äldre
Halveringstiden, distributionsvolymen och clearance och absorptionsgraden efter administrering av klindamycinfosfat förändras inte av ökad ålder. Analys av data från kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad ökning av toxicitet. Doseringskraven hos äldre patienter bör därför inte påverkas endast av ålder. Se avsnitt 4.4 för andra faktorer som bör beaktas.

Nedsatt leverfunktion
Hos patienter med måttlig till svår leversjukdom förlängs elimineringshalveringstiden för klindamycin. En dosreduktion är vanligtvis inte nödvändig om Clindamycin hameln administreras var 8:e timme. Plasmakoncentrationen av klindamycin bör dock övervakas hos patienter med svår leverinsufficiens. Beroende på resultaten kan denna åtgärd göra en minskning av dosen eller en ökning av dosintervall nödvändig.

Nedsatt njurfunktion
Vid njursjukdom förlängs elimineringshalveringstiden; 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.

<u>Behandlingens varaktighet</u>

Vid påvisade eller till och med misstänkta infektioner med ß-hemolytiska streptokocker bör behandling med klindamycin fortsätta i minst 10 dagar för att skydda mot efterföljande reumatisk feber eller glomerulonefrit.

Clindamycin hameln ska inte användas längre än en vecka hos barn under 3 år på grund av ökad risk för ackumulering av bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt
För intramuskulär injektion eller intravenös infusion efter spädning.

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

Detta läkemedel ska inspekteras visuellt före användning och även efter spädning. Läkemedlet ska inte användas om det innehåller partiklar eller vid kraftig missfärgning av lösningen. Endast klara lösningar, fria från synliga partiklar ska användas.

Intravenös infusion
För användning via intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Vid en infusion ska högst 1 200 mg klindamycin infunderas per timme. Koncentrationen av klindamycin bör inte överstiga 18 mg/ml och infusionshastigheten bör inte överstiga 30 mg/min.

Dos:	Spädningsmedel:	Minsta infusionstid:
300 mg	50 ml	10 minuter
600 mg	50 ml	20 minuter
900 mg	50-100 ml	30 minuter
1 200 mg	100 ml	40 minuter

Intramuskulär injektion
Vid administrering som intramuskulär injektion ska detta läkemedel användas outspätt. Individuella intramuskulära doser större än 600 mg klindamycin rekommenderas inte.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar
Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN: även känd som Lyells syndrom) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har observerats hos patienter som behandlas med klindamycin.
I samband med förskrivningen ska patienterna informeras om tecken och symtom på svåra hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom på svåra hudreaktioner uppträder bör klindamycin sätta ut omedelbart och alternativ behandling bör övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som DRESS, SJS, TEN eller AGEP vid användning av klindamycin, får behandling med klindamycin aldrig återupptas hos denna patient (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Försiktighet bör iakttas hos patienter med:
- nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.2)
- störningar i neuromuskulär överföring (myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom, osv.) samt en anamnes på gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare inflammationer i tjocktarmen)
- atopiska sjukdomar.

Överkänslighet
Svåra allergiska reaktioner kan förekomma även efter den första administreringen. I detta fall måste behandling med Clindamycin hameln avbrytas omedelbart och normala nödåtgärder sättas in.

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

Gastrointestinala störningar
Utvecklingen av *Clostridioides difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive klindamycin. Det varierar från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala floran i kolon vilket leder till överväxt av *Clostridioides difficile.* Fall av kolit har rapporterats under eller till och med två eller tre veckor efter administrering av klindamycin. Sjukdomen kommer troligen att följa ett svårare förlopp hos äldre patienter eller patienter som är försvagade.

Clostridioides difficile producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD och är en primär orsak till ”antibiotikaassocierad kolit”.
Hypervirulenta stammar av *Clostridioides difficile* är förknippade med ökad morbiditet 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 medel. Detta kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera från lätt till dödlig kolit.
I detta fall måste en noggrann anamnes utföras eftersom en CDAD kan uppstå upp till två månader efter antibiotikabehandling.
Om man misstänker eller bekräftar antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, avbrytas och adekvata terapeutiska åtgärder omedelbart initieras. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Clindamycin hameln till personer med gastrointestinala sjukdomar, särskilt kolit, i anamnesen.
Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindicerade i denna situation.

Meningit
Clindamycin hameln är inte lämpligt för behandling av meningit, eftersom koncentrationen av antibiotika som erhålls i cerebrospinalvätskan är otillräcklig.

Övervakning
Hos patienter som får långvarig behandling (behandling mer än 10 dagar) ska hemogram samt njur- och leverfunktion övervakas regelbundet.

Superinfektion och överväxt
Långvarig och upprepad administrering av Clindamycin hameln kan leda till en superinfektion och/eller kolonisering med resistenta patogener eller jäst på huden och slemhinnorna.

Korsallergi
Under vissa omständigheter kan klindamycinbehandling vara en alternativ behandlingsform hos patienter med penicillinallergi (penicillinöverkänslighet). Det finns inga rapporter om korsallergi mellan klindamycin och penicillin och, baserat på strukturella skillnader mellan substanserna, är detta inte att förvänta sig. I enskilda fall finns det dock information om anafylaxi (överkänslighet) mot klindamycin hos personer med en redan befintlig penicillinallergi. Detta bör beaktas vid behandling med klindamycin hos patienter med penicillinallergi.

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

Bensylalkohol
Detta läkemedel innehåller bensylalkohol 9 mg/ml som konserveringsmedel. Intravenös administrering av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos pediatriska patienter inklusive nyfödda, vilka kännetecknas av depression i centrala nervsystemet, metabolisk acidos, flämtande andning, hjärt-/kärlsvikt och hematologiska anomalier (”gasping syndrome”). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd. För tidigt födda barn och spädbarn med låg födelsevikt kan vara mer benägna att utveckla toxicitet. Därför ska läkemedlet inte ges till nyfödda (upp till 4 veckors ålder) om det inte anses vara absolut nödvändigt. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

På grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos) av bensoesyra (en metabolit av bensylalkohol), bör detta läkemedel inte användas mer än en vecka till små barn (yngre än 3 år) om det inte är nödvändigt. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och kan orsaka biverkningar (metabolisk acidos). Detta bör beaktas hos gravida och ammande kvinnor.
Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Natrium
Detta läkemedel innehåller högst 8,6 mg natrium per 1 ml lösning.
2 ml: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 2 ml ampull, d.v.s. är näst intill ”'natriumfritt”'.
4 ml: Detta läkemedel innehåller upp till 34,4 mg natrium per 4 ml ampull, motsvarande 1,7 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Neuromuskulära blockerande medel
På grund av dess neuromuskulärt blockerande egenskaper kan klindamycin förstärka effekten av muskelavslappnande medel. Som ett resultat kan oväntade livshotande händelser uppstå under operationen. Därför ska Clindamycin hameln användas med försiktighet till patienter som får dessa läkemedel.

Vitamin K-antagonister
Ökade 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 bör därför övervakas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Erytromycinantagonism
Antagonism påvisades *in vitro* mellan klindamycin och erytromycin. På grund av eventuella kliniska implikationer av denna antagonistiska effekt ska samtidig användning av båda antibiotikapreparaten om möjligt undvikas.

Korsresistens (se avsnitt 5.1)
Korsresistens föreligger mellan klindamycin och erytromycin.
Mellan klindamycin och linkomycin föreligger korsresistens för patogener.

CYP3A4- och CYP3A5-inducerare och -hämmare
Klindamycin metaboliseras huvudsakligen via cytokrom CYP3A4 och i mindre utsträckning via cytokrom CYP3A5 till huvudmetaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. Därför kan hämmare av CYP3A4 och CYP3A5 öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A4-hämmare är itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet rekommenderas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer. I en prospektiv studie med oralt administrerad klindamycin minskade den lägsta koncentrationen av klindamycin med 80 % vid samtidig användning av rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4. Patienter bör observeras för minskad behandlingseffekt om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital.

In vitro-studier indikerar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Därför är kliniskt viktiga interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymer osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan oralt administrerat klindamycin hämma tarmens CYP3A4, men kliniskt relevanta effekter av parenteralt administrerad klindamycin på samtidigt administrerade 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, förutom vid doser som orsakade maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för svar på människa.

Klindamycin passerar placentan hos människor. Efter flera doser är koncentrationen i fostervattnet cirka 30 % av moderns blodkoncentration.
I kliniska prövningar har systemisk administrering av klindamycin till gravida kvinnor under den andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad incidens av medfödda missbildningar. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern. Klindamycin ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Clindamycin hameln innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel. Bensylalkohol kan passera placenta (se avsnitt 4.4.)

Amning
Klindamycin utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av den potentiella risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn som en följd av exponering för klindamycin via bröstmjölk, och den ytterligare risken för ackumulering av bensylalkohol och dess toxicitet (metabolisk acidos), ska Clindamycin hameln inte ges till ammande kvinnor om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Klindamycin kan påverka spädbarns mag-tarmflora och orsaka diarré, jästkolonisering av slemhinnor (kandidos) eller i sällsynta fall förekomst av blod i avföringen, vilket indikerar möjlig antibiotikaassocierad kolit eller kan orsaka sensibilisering. Om det krävs intravenös behandling av en ammande kvinna som tar klindamycin, bör alternativ behandling övervägas i enlighet lokala antimikrobiella riktlinjer. Om behandling med klindamycin är nödvändig, bör barnet övervakas noggrant med avseende på möjlig utveckling av diarré.

Clindamycin hameln innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel (se avsnitt 4.4).

Fertilitet
Fertilitetstester på råttor som givits klindamycin oralt visade ingen evidens för fertilitetsstörningar eller effekter på parningsförmågan. Det finns inga data om påverkan av klindamycin på fertilitet hos människa.

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. Emellertid har biverkningar som yrsel, dåsighet och huvudvärk rapporterats, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning i enlighet med klassificering av organsystem och frekvens.
Inom varje frekvensgrupp presenteras de listade biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	**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)**

Infektioner och infestationer		Antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit[*#]				*Clostridioides difficile*-kolit[*], vaginala infektioner[*]
Blodet och lymfsystemet			Granulocytopeni			Agranulocytos[*], neutropeni[*], trombocytopeni[*], leukopeni[*], eosinofili
Immunsystemet				Läkemedelsfeber, överkänslighetsreaktion mot bensylalkohol (”gasping syndrome”)	Anafylaktisk reaktion[*#]	Anafylaktisk chock[*], anafylaktoida reaktioner, överkänslighet[*]
Centrala och perifera nervsystemet			Dysgeusi, neuromuskulärt block			Dåsighet. yrsel, huvudvärk, parosmi
Hjärtat			Andnings- och hjärtstillestånd[§]			
Blodkärl		Tromboflebit	Hypotoni[§]			
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, kräkningar, illamående	Stomatit				
Lever och gallvägar					Övergående hepatit med kolestatisk gulsot	Gulsot[*]
Hud och subkutan vävnad		Makulopapulärt utslag, morbilliformtutslag[*], urtikaria		Toxisk epidermal nekrolys (TEN[*]: även känd som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS[*]), angioödem, exfoliativ dermatit, bullös dermatit[*], erythema multiforme, klåda, vaginit	Utslag och blåsbildning (överkänslighetsreaktioner)	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS[*]), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP[*])

Muskuloskeletala systemet och bindväv					Polyartrit	
Njurar och urinvägar						Akut njurskada[#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Smärta, abscess vid injektionsstället			Irritation vid injektionsstället
Undersökningar		Onormalt leverfunktionstest				

[*] Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning
[#] Se avsnitt 4.4
[§] Sällsynta fall har rapporterats efter för snabb intravenös administrering (se avsnitt 4.2)

Biverkningar associerade med bensylalkohol
Olika allvarliga biverkningar såsom andningssvårigheter (dvs. ”gasping syndrome”) med dödligt utfall hos nyfödda, risk för ackumulering och toxicitet med metabolisk acidos hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och hos gravida och ammande kvinnor har kopplats till intravenös administrering av bensylalkohol (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 Överdosering

Inga överdoseringssymtom har ännu observerats. Hemodialys och peritonealdialys är inte effektiva för att avlägsna klindamycin från serumet. Det finns ingen känd specifik antidot. Eftersom klindamycin administreras intravenöst är magsköljning inte användbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism
Även om klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, omvandlas substansen genom snabb hydrolys *in vivo* av denna substanst till antibakteriellt aktivt klindamycin.
Klindamycin binder till 50S-underenheten av den bakteriella ribosomen på liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar proteinsyntes. Klindamycins verkningsmekanism är till övervägande del bakteriostatisk även om höga koncentrationer kan ha långsam baktericid aktivitet mot känsliga stammar.

Farmakodynamisk effekt
Effekten är relaterad till förhållandet mellan arean för koncentrationstidskurvan för obundet antibiotikum och MIC för patogenen (fAUC/MIC).

Resistensmekanism(er)
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), varigenom bindningsaffiniteten hos klindamycin till ribosomen minskar kraftigt.
Majoriteten av meticillinresistent *S aureus* (MRSA) uppvisar den konstitutiva MLSB-typen av resistens och är därför resistent mot klindamycin. Infektioner orsakade av makrolidresistenta stafylokocker bör inte behandlas med klindamycin, inte heller när *in vitro*-känslighet har bevisats, eftersom behandling kan leda till ett 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) samt streptogramin B.

Brytpunkter 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 kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör sökas vid behov när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt vid svåra infektioner eller då behandlingen misslyckats rekommenderas mikrobiologisk diagnos med verifiering av patogenen och dess känslighet för klindamycin.
Prevalensen av förvärvad resistens i Europa baserat på de senaste femårsdata från nationella tyska resistensövervakningsprojekt och -studier (Z.A.R.S. april 2023).

Vanliga känsliga arter
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Actinomyces israelii°
Gardnerella vaginalis°
Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes ≈
Streptokocker tillhörande viridansgruppen ^ °
Anaeroba mikroorganismer
Bacteroides spp. (förutom *B. fragilis*)
Clostridium perfringens °
Fusobacterium necrophorum °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Prevotella spp.°
Cutibacterium acnes°

Veillonella spp. °
Andra mikroorganismer
Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Mycoplasma hominis °

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (meticillinresistent)
Staphylococcus epidermidis[#]
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Anaeroba mikroorganismer
Bacteroides fragilis

Inneboende resistenta arter
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaeroba mikroorganismer
Clostridioides difficile
Andra mikroorganismer
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Inga uppdaterade data fanns tillgängliga vid publicering av tabellerna. Primärlitteratur, vetenskaplig standardlitteratur och terapeutiska rekommendationer antar känslighet.
^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på de närvarande streptokockarterna.
[#] På intensivvårdsavdelningar är resistensgraden ≥ 50 %.
≈ Åtminstone i en region uppvisas en resistensgrad högre än 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Klindamycinfosfat är en vattenlöslig ester för parenteral användning. När den ges parenteralt hydrolyseras den biologiskt inaktiva estern av klindamycinfosfat till klindamycin. Därefter existerar klindamycin i kroppen som en fri bas (aktiv form). Estrarna bör betraktas som prodrugs. Efter intravenös administrering av 300 mg är den genomsnittliga koncentrationen i serum efter en timme cirka 4 till 6 µg/ml. Efter intramuskulär injektion av 300 mg är maximala serumnivåer efter 3 timmar ca. 6 µg/ml.

Distribution
Graden av bindning av klindamycin till plasmaproteiner är koncentrationsberoende och ligger inom det terapeutiska intervallet mellan 40 och 94 %.

Klindamycin distribueras lätt till vävnader, passerar placentabarriären och distribueras till bröstmjölk. Även om hjärnhinnorna är inflammerade är diffusion till det subaraknoidalrummet otillräcklig. Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, pleuravätska, sputum 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 sputum 30-75 % och i var 30 %.

Metabolism
Klindamycin metaboliseras huvudsakligen i levern.

In vitro-studier av humana lever- och tarmmikrosomer indikerade att klindamycin huvudsakligen oxideras av CYP3A4, med ett mindre bidrag från CYP3A5, vilket bildar klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit, N-desmetylklindamycin.

Serumhalveringstiden för klindamycin 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-demetyl och sulfoxid). Läkemedel som fungerar som enzyminducerare i levern förkortar den genomsnittliga retentionstiden för klindamycin i kroppen.

Eliminering
Klindamycin elimineras via avföringen vid 2/3 och via urinen vid 1/3 av dosen. Mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen.
Klindamycin kan inte dialyseras.

Överviktiga pediatriska patienter i åldern 2 till 18 år och överviktiga vuxna i åldern 18 till 20 år
En analys av farmakokinetiska data hos pediatriska patienter (2 till 18 år) och unga vuxna (18 till 20 år) visade att clearance och distributionsvolym för klindamycin, vid normalisering till total kroppsvikt, är jämförbara mellan överviktiga och icke-överviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier visade inte några särskilda risker för människa. Dessa data kommer från konventionella studier av allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling. Långvariga karcinogenicitetsstudier på djur har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E 1519)
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Klindamycin får inte administreras tillsammans med ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat, ceftriaxonnatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat och ranitidinhydroklorid i en blandad injektion. Användningen av detta läkemedel måste ske separat.

Lösningar av klindamycinsalter har 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

Oöppnade ampuller: 2 år

Öppnade ampuller: Läkemedlet ska användas omedelbart efter att behållaren har öppnats.

Spädd lösning:
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller Ringers laktatlösning har demonstrerats i 48 timmar vid 25 °C.
Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet, efter spädning, användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande eller spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I färglösa neutral 2 ml eller 5 ml glasampuller innehållande 2 ml eller 4 ml lösning.
Förpackningsstorlekar:
2 ml: 5, 10 eller 100 ampuller
4 ml: 5, 10 eller 100 ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid intravenös infusion **måste** detta läkemedel spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller Ringers laktatlösning. Koncentrationen av klindamycin får inte överstiga 18 mg/ml.

Lösningen bör inspekteras visuellt före användning och även efter utspädning. Endast klara lösningar som är fria från partiklar ska användas.
Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59133

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-08-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-23