

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Läkemedlet är en klar, färglös till svagt guldfärgad 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
- Bäckeninfectioner och genitala infektioner hos kvinnor
- Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner.

Hänsyn bör tas till officiell vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 två till fyra 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)

- Bäckinfektioner och genitella infektioner hos kvinnor (såsom PID, endometrit, perivaginala infektioner, tuboovariala 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 tre eller fyra 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 på en timme rekommenderas inte.

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

För svåra infektioner hos barn är den lägsta rekommenderade dosen 300 mg/dag oavsett kroppsvikt. Beroende på svårighetsgraden av infektionen rekommenderas 20-40 mg/kg/dag uppdelat i tre eller fyra lika stora doser.

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

Äldre

Halveringstiden, distributionsvolymen och 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. 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 leversjukdom i 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 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

I närvaro av njursjukdom förlängs eliminationshalveringstiden; 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.

Behandlingens varaktighet

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

Eftersom detta läkemedel innehåller bensylalkohol bör det inte användas i mer än 7 dagar till små barn (yngre än 3 år), såvida inte en längre behandlingstid specifikt krävs (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

För intramuskulär injektion eller intravenös infusion efter utspädning.

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

<u>Dos:</u>	<u>Spädningsmedel:</u>	<u>Minsta infusionstid:</u>
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

För 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 att behandlingen ordinerar ska patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner uppträder bör klindamycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling bör övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som DRESS, SJS, TEN eller AGEP med 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 historia med gastrointestinala störningar (t.ex. tidigare inflammationer i tjocktarmen)
- atopiska sjukdomar.

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

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

Hos spädbarn under ett års ålder och under långvarig behandling (behandling i mer än 10 dagar) ska hemogrammet samt lever- och njurfunktionen övervakas med jämna mellanrum.

Långvarig och upprepade användning av Clindamycin hameln kan leda till en superinfektion och/eller kolonisering med resistenta patogener eller jäst på huden och slemhinnorna.

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

Akut njurskada

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).

Gastrointestinala störningar

Utvecklingen av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats med 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 *Clostridium difficile*. Fall av kolit har rapporterats under eller till och med två eller tre veckor efter administrering av klindamycin. Sjukdomen kommer troligen att följa en svårare förlopp hos äldre patienter eller patienter som är försvagade.

Clostridium difficile producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD och är en primär orsak till 'antibiotikaassocierad kolit'.

Hypervirulenta stammar av *Clostridium difficile* är förknippade med ökad morbiditet och mortalitet eftersom sådana infektioner kan vara resistent mot antibiotikabehandling och kan kräva kolektomi.

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella medel.

I detta fall måste en noggrann anamnes utföras eftersom en CDAD kan inträffa 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 initieras omedelbart.

Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindicerade i denna situation.

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

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol 9 mg/ml som konserveringsmedel. Intravenös administrering av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos pediatrika patienter inklusive nyfödda, kännetecknat av depression i centrala nervsystemet, metabolisk acidosis, flämtande respiration, hjärt-/kärlsvikt och hematologiska anomalier ("gaspingsyndrom"). 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), såvida detta inte anses vara absolut nödvändigt.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

På grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis) på grund av bensoesyra (en metabolit av bensylalkohol), bör denna produkt inte användas i mer än en vecka hos små barn (yngre än 3 år). Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och kan orsaka biverkningar (metabolisk acidosis). Detta bör beaktas hos gravida och ammande kvinnor.

Höga volymer bör användas med försiktighet och endast om det är nödvändigt, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

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 WHO:s 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 muskelavslappande medel. Som ett resultat kan oväntade livshotande händelser inträffa under operationen. Därför ska Clindamycin hameln användas med försiktighet hos 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.

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 itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, 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.

För ytterligare information från *in vitro*-studier om cytokrommedierade interaktioner, se avsnitt 5.2.

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 över 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 andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad incidens av medfödda abnormiteter. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Klindamycin ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Bensylalkohol passerar placentan (se avsnitt 4.4.)

Amning

Klindamycin utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av den potentiella risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn till följd av exponering för klindamycin via bröstmjölk, och den ytterligare risken för ackumulering av bensylalkohol och dess toxicitet (metabolisk acidosis), 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 mer sällan förekomst av blod i avföringen, vilket indikerar möjlig antibiotikaassocierad kolit eller vilket kan orsaka sensitisering. Om det krävs intravenös behandling av en ammande mamma med klindamycin, bör alternativ behandling övervägas i enlighet med den lokala antimikrobiella policyn. Om behandling med klindamycin är nödvändig, bör barnet övervakas noggrant med avseende på möjlig utveckling av diarré och särskilt när det används under längre perioder eller i höga doser.

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

Biverkningar som yrsel, sömnhet och huvudvärk kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar efter klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras de listade biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	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		Antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit [#]				<i>Clostridium difficile</i> -kolit, vaginala infektioner
Blodet och lymfsystemet		Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili				
Immunsystemet				Läkemedelsfeber, överkänslighetsreaktion mot bensylalkohol ("gaspingsyndrom")	Anafylaktisk reaktion [#]	Anafylaktisk chock, anafylaktoida reaktioner, överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet			Dysgeusi, neuromuskulärt block			Sömnhet, yrsel, huvudvärk,
Hjärtat			Hjärt- och andningsstillstånd [*]			
Blodkärl		Tromboflebit	Hypotension [*]			

Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, kräkningar, illamående					
Lever och gallvägar					Övergående hepatit med kolestatisk gulsot	Gulsot
Hud och subkutan vävnad		Makulopapulärt utslag, morbilliformt utslag, 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 (överkänslighet sreaktioner)	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				

[#] 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 acidosis 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 Överdoser

Inga överdoseringssymptom 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 systemisk användning, linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Även om klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, omvandlas ämnet genom snabb *in vivo*-hydrolys av detta ämne till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Klindamycin binder till 50S-underenheten av den bakteriella ribosomen på liknande sätt som makrolider såsom erytromycin och hämmar proteinsyntes. Verkningsmekanismen av klindamycin är övervägande bakteriestatisk även om höga koncentrationer kan ha långsam baktericid verkan på 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 bindingsaffiniteten 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 bevisats, eftersom behandling kan leda till ett urval av mutanter med konstitutiv MLSB-resistens.

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

Antimikrobiell aktivitet

Brytpunkter

Följande minsta hämmande koncentrationer för känsliga och resistenta bakterier har definierats:

EUCAST brytpunkt (version 10.0, giltig från 01-01-2020)

Patogen	MIC-brytpunkter (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C och G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
Streptokocker tillhörande viridansgruppen ³	0,5	0,5
Grampositiva anaeroba bakterier förutom <i>Clostridioides difficile</i>	4	4
Gramnegativa anaeroba bakterier	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5
S = känslig R = resistent		

¹ Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan detekteras bör detta rapporteras som testat enligt de kliniska brytpunkterna. Om antagonistisk verkan detekteras bör detta rapporteras som resistent och tillägg av följande kommentar i rapporten bör övervägas: "Klindamycin kan fortfarande användas för kortvarig behandling av mindre allvarliga hud- och mjukvävnadsinfektioner, eftersom utveckling av konstitutiv resistens är osannolik under sådan behandling".

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

³ Inducerbar klindamycinresistens kan detekteras genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Om ingen antagonistisk verkan detekteras bör detta rapporteras som testat enligt de kliniska brytpunkterna. Om antagonistisk verkan detekteras bör detta rapporteras som resistent.

⁴ Inducerbar klindamycinresistens kan förekomma i *Corynebacteria*. Detta kan detekteras genom antagonistisk verkan av makrolider på klindamycinaktivitet. Den kliniska betydelsen är okänd. För närvarande finns det ingen rekommendation för testning.

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. januari 2017).

Vanliga känsliga arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Actinomyces israelii°

Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)

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 (meticillinresistent)+

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Moraxella catarrhalis\$

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

Clostridium difficile

Andra mikroorganismer

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

° Inga uppdaterade data fanns tillgängliga vid publicering av tabellerna. Primärlitteratur, vetenskaplig standardlitteratur och terapeutiska rekommendationer antar känslighet.

\$ Inneboende känslighet hos de flesta isolaten uppvisar intermediär resistens.

+ Åtminstone i regionen uppvisas en resistensgrad högre än 50 %.

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på de närvarande streptokockarterna.

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 genom placentabariären och distribueras i bröstmjölk. Även om hjärnhinnorna är inflammerade är diffusion till det subaraknoidalrummet otillräcklig.

Höga koncentrationer uppnås i benvävnad, synovialvätska, pleuravätska, expektorationer 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 expektorationer 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 förekomst av 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.

In vitro-studier indikerar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Därför kliniskt viktiga interaktioner är osannolikt mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym. 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.

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Långvariga djurstudier för att utvärdera karcinogenicitet av klindamycin har inte utförts.

Mutagenes

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

Reproduktionstoxicitet

I embryostudier på fosterutveckling hos råttor efter oral administrering och embryostudier på fosterutveckling hos råttor och kaniner efter subkutan administrering med klindamycin observerades utvecklingstoxicitet endast vid doser som resulterade i maternell toxicitet.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner som administrerats klindamycin oralt (endast råttor) och subkutan visade ingen evidens för fertilitet eller fosterskada, förutom doser som resulterade i maternell toxicitet.

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, ceftriaxonatrium, 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

Öppnade ampuller: 2 år

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

Utspädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter utspädning 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 produkten, efter utspädning, 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, såvida inte utspädning 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 färglöst neutralt glas 2 ml eller 5 ml ampuller 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

För användning via 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 praktiskt taget 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

2022-04-06