

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clindamycin Navamedic 150 mg/ml injeksjonsvæske /konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klindamycinfosfat tilsvarende klindamycin 150 mg/ml.

1 ampulle med 2 ml oppløsning inneholder 300 mg klindamycin.

1 ampulle med 4 ml oppløsning inneholder 600 mg klindamycin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Clindamycin Navamedic inneholder konserveringsmiddelet benzylalkohol (9 mg/ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Allvorlige infeksjoner forårsaket av stafylokokker, streptokokker, og pneumokokker hos pasienter som er allergiske overfor penicillin, og pasienter med infeksjoner fremkalt av betalaktamaseproduserende organismer.

Anaerobe infeksjoner, spesielt fremkalt av *Bacteroides fragilis*.

Bakteriologisk undersøkelse og resistensbestemmelse bør foretas.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for hensiktsmessig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne: 600-2700 mg/dag fordelt på 2-4 like store doser. Ved livstruende infeksjoner har opptil 4,8 g vært gitt i.v. til voksne. Det anbefales ikke å gi mer enn 600 mg i.m. i en injeksjon.

Pediatrisk populasjon

Barn >1mnd.: 10-40 mg/kg/dag fordelt på 3-4 like store doser. Behandling av betahemolytiske streptokokker bør vare i minst 10 dager.

Administrasjonsmåte

Clindamycin Navamedic injeksjonsvæske skal brukes ufortynnet ved intramuskulær administrasjon.

Clindamycin Navamedic injeksjonsvæske skal fortynnes før bruk ved intravenøs administrasjon. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Hvis preparatet gis i.v., bør det gis som korttidsinfusjoner. Serumkonsentrasjonen påvirkes ikke vesentlig av hemodialyse. Infusjonshastigheten bør ikke overstige 30 mg/min. De vanlige infusjonshastighetene er:

<u>Dose (mg)</u>	<u>Væskevolum (ml)</u>	<u>Tid (minutter)</u>
300	50	10
600	50	20
900	50-100	30

Det anbefales ikke administrert mer enn 1200 mg i en enkelt infusjon, og varigheten pr. infusjon bør ikke overskride 1 time.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor klindamycin, linkomycin, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Clindamycin Navamedic injeksjonsvæske må ikke gis til for tidlig fødte barn eller nyfødte på grunn av innholdet av benzylalkohol (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom, spesielt ved kolitt i anamnesen.

Behandling med antibakterielle legemidler endrer bakteriefloraen i tarmen og kan medføre overvekst av *Clostridium difficile*. Dette er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle legemidler, inkludert klindamycin. *Clostridium difficile* produserer toksin A og B som bidrar til utvikling av *Clostridium difficile* assosiert diaré (CDAD), som er en primær årsak til antibiotika-assosiert kolitt.

Det er viktig å vurdere diagnosen CDAD hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle legemidler. Denne kan utvikles til kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8), og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Dersom det er mistanke om, eller blir bekreftet at pasienten har antibiotika-assosiert diaré eller antibiotika-assosiert kolitt, skal behandlingen avsluttes og egnede diagnostiske tiltak utføres umiddelbart. Legemidler som hemmer tarmperistaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Milde tilfeller vil vanligvis reverseres ved seponering av medikamentet. Ved moderate til alvorlige tilfeller kan det bli nødvendig å gi væske, elektrolytter og proteintilskudd, samt behandling med et antibakterielt legemiddel som er virksomt mot kolitt forårsaket av *Clostridium difficile*.

Hypertoksin-produserende stammer av *Clostridium difficile* forårsaker økt sykkelighet og dødelighet. Infeksjoner responderer tidvis ikke på antimikrobiell behandling og kan resultere i kolektomi. Nøye medisinsk oppfølging er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert over 2 måneder etter administrasjon av antibakterielle midler.

Klindamycin diffunderer ikke i tilstrekkelig grad over blod-/hjernebarrieren, og skal ikke brukes til behandling av meningitt.

Ved forlenget behandling bør lever- og nyrefunksjonstester utføres.

Akutt nyreskade, inkludert akutt nyresvikt, har en sjelden gang blitt rapportert. Overvåking av nyrefunksjon bør vurderes hos pasienter som har svekket nyrefunksjon fra før eller som tar nefrotoksiske legemidler samtidig (se pkt. 4.8).

Bruk av klindamycin kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer, spesielt gjærsopp.

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som anafylaktisk sjokk og alvorlige hudreaksjoner, slik som legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert hos pasienter som har fått klindamycin. Dersom en overfølsomhetsreaksjon eller alvorlig hudreaksjon oppstår, skal klindamycin seponeres og egnet behandling initieres (se pkt. 4.3 og 4.8). Preparatet inneholder benzylalkohol. Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Sikkerhet og effekt hos barn under 1 måned er ikke undersøkt.

Preparatet inneholder konserveringsmiddelet benzylalkohol, som er assosiert med alvorlige bivirkninger, inkludert "gasping syndrom" som kan være dødelig hos premature og nyfødte. Normale terapeutiske doser av dette legemidlet vil vanligvis inneholde et vesentlig lavere benzylalkoholinnhold enn det som er rapportert i forbindelse med "gasping syndrom". Det er imidlertid ikke kjent hva som er laveste grense for toksisitet av benzylalkohol. Risiko for toksisitet av benzylalkohol avhenger av administrert mengde og leverens kapasitet til avgiftning. Premature barn og barn med lav fødselsvekt har større risiko for å utvikle toksisitet. Benzylalkohol kan gi toksiske og anafylaktiske reaksjoner hos nyfødte og barn opp til 3 år. Preparatet er kontraindisert hos nyfødte og for tidlig fødte barn, se pkt. 4.3.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klindamycin administrert intravenøst, har vist å kunne gi nevro-muskulær blokkade, noe som kan forsterke effekten av nevro-muskulære blokkere. Forsiktighet anbefales derfor ved bruk av klindamycin hos pasienter som får slike midler.

Kombinasjon med zidovudin kan gi økt effekt/renal toksisitet av klindamycin.

Antagonisme mellom klindamycin og erytromycin er vist *in vitro*. På grunn av en mulig klinisk signifikans må klindamycin derfor ikke kombineres med erytromycin.

Klindamycin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere, slik som rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, enzalutamid, efavirenz og dabrafenib bør pasienten overvåkes for mulig tap av effekt.

Vitamin K-antagonister

Økte verdier ved koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødning, har vært rapportert hos pasienter behandlet med klindamycin i kombinasjon med en vitamin K-antagonist (som warfarin, acenokumarol og fluindion). Koagulasjonstester bør derfor utføres hyppig hos pasienter som behandles med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Klindamycin krysser placenta hos mennesker. Etter gjentatte doser var konsentrasjonen i fostervannet ca. 30 % av blodkonsentrasjonen hos mor. Benzylalkohol krysser placenta hos mennesker (se pkt. 4.4). I kliniske studier med gravide kvinner, er det ikke sett økt frekvens av medfødte misdannelser etter systemisk administrasjon av klindamycin i andre og tredje trimester. Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier med gravide kvinner utført i første trimester.

Lang klinisk erfaring indikerer imidlertid liten eller ingen risiko for skadelige effekter av klindamycin på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist tegn til fosterskadelige effekter av klindamycin (se pkt. 5.3). Klindamycin bør likevel kun brukes under graviditet dersom det foreligger et klart behov.

Amming:

Klindamycin går over i morsmelk. Maksimalkonsentrasjonen i melk har vært målt til 3,1 µg/ml. Beregnet dose er 0,6 mg/kg per dag, og er 7 % av laveste terapeutiske dose til barn.

Klindamycin kan forårsake bivirkninger på tarmfloraen hos det diende barnet, slik som diaré eller utslett i bleieområdet. Hvis en ammende mor har behov for oral eller intravenøs klindamycin bør et annet antibiotikum vurderes, eller ammingen avsluttes.

Fertilitet

Humane data på fertilitet er ikke tilgjengelige. Studier på dyr har ikke vist tegn til redusert fertilitet på grunn av klindamycin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Klindamycin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene i tabellen under er observert i kliniske studier og/eller rapportert spontant etter markedsføring, og er inndelt etter organklasser og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert ved bruk av følgende konvensjon: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			vaginalinfeksjon*, vaginitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			forbigående agranulocytose*, nøytropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*, eosinofili*
Forstyrrelser i immunsystemet			anafylaktisk sjokk*, hypersensitivitetsreaksjoner inkl. anafylaktoid og *, anafylaktisk reaksjon*
Nevrologiske sykdommer		smaksforstyrrelser (dysgeusi)	
Hjertesykdommer		hjertestans [§] ,	
Karsykdommer	tromboflebitt ved i.v., kan minimaliseres ved dyp i.m. og ved å unngå bruk av veneflon	hypotensjon [§]	
Gastrointestinale sykdommer	pseudomembranøs kolitt*#	diaré, kvalme	clostridium difficile kolitt*, magesmerter, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier			gulsott*
Hud- og underhudssykdommer	makulopapuløst utslett	urtikaria, erythema multiforme, kløe	toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*#, Stevens-Johnson syndrom (SJS)*#,

			legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*#, akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP)*#, angioødem*, eksfoliativ dermatitt*, bulløs dermatitt*, generalisert, mildt til moderat morbilliform utslett*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		smerter, abscess på administrasjons-stedet	irritasjon på administrasjonsstedet*
Undersøkelser	unormale leverfunksjonstester		
Sykdommer i nyre og urinveier			Akutt nyreskade#

* Rapportert etter markedsføring.

Se pkt. 4.4.

§ Sjeldne tilfeller har blitt rapportert etter for rask intravenøs administrasjon (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk, Nettside:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Lav akutt toksisitet, men begrenset erfaring ved overdosering.

Symptomer:

Ubehag, brekninger, diaré. Allergiske reaksjoner kan forekomme.

Behandling:

Ved behov, ventrikkeltømming og kull. Symptomatisk behandling.

Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke vist å være effektiv i å fjerne klindamycin fra serum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotikum; linkosamider

ATC-kode: J01F F01

Virkningsmekanisme:

Virker ved å hindre bakterienes proteinsyntese, gjennom reaksjon med 50-S subenheten i ribosomene.

Klindamycin er utvunnet ved at en OH-gruppe i linkomycin er erstattet av Cl.

Farmakodynamiske effekter:

Effekt er knyttet til tidsperioden der agensnivået er høyere enn den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) til patogenet (%T/MIC).

Resistens

Resistens overfor klindamycin skyldes oftest mutasjoner ved rRNAs bindingssted for antibiotikum eller metylering av spesifikke nukleotider i 23S RNA på 50S-subenheten i ribosomene. Disse endringene kan bestemme *in vitro*-kryssresistens overfor makrolider og streptogramin B (MLS_B- fenotype). Resistens skyldes noen ganger endringer i ribosomproteiner. Resistens overfor klindamycin kan induseres av makrolider i makrolidresistente bakterieisolater. Induserbar resistens kan vises med en disktest (D-sonetest) eller i buljong. Mindre vanlige resistensmekanismer omfatter modifisering av antibiotikumet og aktiv effluks. Det er fullstendig kryssresistens mellom klindamycin og linkomycin. Som med mange typer antibiotika varierer forekomst av resistens med bakterieart og geografisk område. Forekomsten av resistens overfor klindamycin er høyere blant meticillinresistente stafylokokkisolater og penicillinresistente pneumokokkisolater enn blant organismer som er følsomme for slike agens.

Klindamycin er syrestabilt og er bakteriostatisk ved lave konsentrasjoner og baktericid ved høye konsentrasjoner.

Antimikrobiell aktivitet

Virker antibakterielt overfor infeksjoner fremkalt av Gram-positive kokker og anaerobe bakterier, særlig *Bacteroides fragilis*. Påvirker vanligvis ikke infeksjoner fremkalt av gonokokker, meningokokker og *H. influenzae*. Klindamycin er uvirksomt mot Gram-negative aerobe organismer, mykoplasmapneumoniae og enterokokker.

Klindamycin har vist seg å ha *in vitro*-aktivitet mot de fleste isolater for følgende organismer:

Aerobe bakterier

Gram-positive bakterier

- *Staphylococcus aureus* (meticillinfølsomme isolater)
- Koagulasenegative stafylokokker (meticillinfølsomme isolater)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillinfølsomme isolater)
- Beta-hemolytiske streptokokkgrupper A, B, C og G
- Streptokokker i viridansgruppen
- *Corynebacterium* spp.

Gram-negative bakterier

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bakterier

Gram-positive bakterier

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (unntatt *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella* (*Eubacterium*) spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Gram-negative bakterier

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Sopp

- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoer

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Brytningspunkter

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte arter, og det er ønskelig med lokal informasjon om resistens, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig må spesialistråd innhentes hvis lokal prevalens av resistens er slik at nytten av legemidlet ved i alle fall noen infeksjonstyper er uviss. Spesielt ved alvorlige infeksjoner eller behandlingssvikt er det anbefalt å utføre mikrobiologisk diagnose med verifisering av patogenet og dets følsomhet overfor klindamycin.

Resistens defineres oftest som konsentrasjon for følsomhet (brytningspunkter) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for systemisk administrert antibiotika.

Brytningspunkter fra EUCAST er angitt nedenfor.

Tabell 3. EUCAST-kriterier for tolkning av følsomhet overfor klindamycin

Organisme	MIC-brytningspunkter (mg/l)		Brytningspunkter for sonediameter (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Streptococci viridansgruppe</i>	0,5	0,5	19	19
Gram-positive anaerobe	4	4	NA	NA
Gram-negative anaerobe	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aDiskinnhold: 2 mikrogram klindamycin

NA = ikke relevant; S = sensitiv (følsom); R = resistent

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Raskt og så godt som fullstendig (>90 %) etter peroral administrering. Synes lite påvirkelig av samtidig fødeinntak. Maks. serumkonsentrasjoner nås ca. 45 minutter etter peroral administrering. Etter i.m. administrering nås maks. serumkonsentrasjoner innen 3 timer for voksne, 1 time for barn.

Distribusjon:

Proteinbindingsgraden er 68-93 % avhengig av serumkonsentrasjonen. Har god vevspermeabilitetsevne og vevsdistribusjon. Passerer placenta, men ikke en frisk blod-hjerne barriere. Klindamycin fordeles i mye høyere grad intracellulært pga. de lipofile egenskapene. I.c. konsentrasjoner 10-50 ganger høyere enn ekstracellulære.

Biotransformasjon:

Den biologiske aktiviteten i serum skyldes den uforandrede forbindelsen og metabolitten N-demetyklindamycin.

Eliminasjon:

Halveringstid er ca. 2 1/2 time hos barn og ca. 3 timer hos voksne. Utskilles som bioaktive og bioinaktive metabolitter både i urin, fæces og galle. Den fekale ekskresjonen dominerer. Ca. 10 % skilles ut i urinen i aktiv form og ca. 4 % i fæces, det resterende skilles ut som bioinaktive metabolitter.

Pasientfaktorer

Farmakokinetiske studier har vist at halveringstiden forlenges hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men ved dosering hver 8. time opptrer akkumulering sjelden. Dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon er derfor vanligvis ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på mus indikerer ingen skadelige effekter på fosteret etter s.c. administrering av klindamycin i doser opptil 180 mg/kg/dag.

I orale embryo utviklingsstudier hos rotter og i subkutane embryo utviklingsstudier hos rotter og kaniner, ble det ikke sett noen utviklingstoksisitet unntatt ved doser som var toksiske for mor.

Fertilitetsstudier på rotte behandlet oralt med klindamycin opptil 300 mg/kg/dag (22,5 ganger høyere enn human eksponering basert på mg/m²) viste ingen effekt på fertilitet eller parringsevne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzylalkohol
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Preparatet har pH 5,5-7,0. Preparatet kan være uforlikelig med alkaliske preparater og legemidler som er ustabile ved lav pH.

Uforlikelighet er rapportert med: ampicillinnatrium, teofyllinetylendiamin, barbiturater, kalsiumglukonat, ceftriaksonnatrium, ciprofloksacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium og ranitidinhydroklorid.

6.3 Holdbarhet

18 måneder
Ferdig infusjonsoppløsning skal brukes innen 12 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Må ikke oppbevares i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller, glass type I
10 x 2 ml, 10 x 4 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kan blandes i infusjonsvæsker som inneholder NaCl, glukose, kalsium eller kalium i vanlige konsentrasjoner.

Er fysisk og biologisk forenlig i 24 timer ved romtemperatur med: Benzylpenicillin, karbenicillin, cefalotin, gentamycin, hydrokortisonnatriumsuksinat, metylprednisolonnatriumsuksinat.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2929

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.11.2007
Dato for siste fornyelse: 21.11.2012

10. OPPDATERINGSDATO

19.07.2022