

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clindamycin Navamedic 300 mg infusjonsvæske, oppløsning
Clindamycin Navamedic 600 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clindamycin Navamedic 300 mg infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder klindamycinfosfat tilsvarende 6 mg klindamycin.

Hver pose med 50 ml oppløsning inneholder 300 mg klindamycin.

Clindamycin Navamedic 600 mg infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder klindamycinfosfat tilsvarende 12 mg klindamycin.

Hver pose med 50 ml oppløsning inneholder 600 mg klindamycin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver pose med 50 ml inneholder 5.674 mg natrium (0.247 mmol) og 2.5 g glukose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning.

pH = 5.5-7.0

Osmolalitet:

Clindamycin Navamedic 300 mg infusjonsvæske oppløsning = 268-308 mOsmol/Kg

Clindamycin Navamedic 600 mg infusjonsvæske oppløsning = 299-339 mOsmol/Kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clindamycin er indisert for behandling av følgende kraftige infeksjoner forårsaket av mottakelige mikroorganismer (se pkt 5.1) hos voksne og ungdom over 12 år:

Ved aerobe infeksjoner er klindamycin en alternativ behandling dersom andre antibakterielle legemidler er ineffektive eller kontraindisert (f.eks. ved allergi mot penicilliner). Ved anaerobe infeksjoner kan behandling med klindamycin vurderes som førstevalg:

- Infeksjoner i ben og ledd
- Kronisk bihulebetennelse forårsaket av anaerobe mikroorganismer.
- Infeksjoner i nedre luftveier, bl.a.:
 - aspirasjonspneumoni, lungeabscess, nekrotiserende pneumoni og empyem.
Dersom polymikrobielle lungeinfeksjoner mistenkes bør det også gis et legemiddel med tilstrekkelig aktivitet mot gramnegative bakterier i kombinasjon med Klindamycin..
- Kompliserte infeksjoner i bukhulen som peritonitt og abscesser i bukhulen der det foretrukne behandlingsvalget er klindamycin i kombinasjon med et antibiotikum som har god aktivitet mot aerobe gramnegative bakterier.
- Infeksjoner i bekken og kvinnelige kjønnsorganer som akutt bekkeninfeksjon (PID), endometritt, perivaginale infeksjoner, tuboovariale abscesser, salpingitt, bekkencellulitt

- når det gis i kombinasjon med et annet antibiotikum med god aktivitet mot aerobe gramnegative bakterier.
- Hud- og bløtdelsinfeksjoner.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Klindamycin infusjonsoppløsning er en injiserbar oppløsning som ikke krever ytterligere fortynning. Doseringen bør bestemmes avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, pasientens tilstand og følsomhet mot mikroorganismen som forårsaker sykdommen.

Voksne og ungdom over 12 år

Alvorlige infeksjoner (blant annet intraabdominale infeksjoner, infeksjon i bekken hos kvinner)

1800–2700 mg/dag med klindamycin gitt i 2 eller 3 like doser, som regel sammen med et antibiotikum med god aktivitet mot aerobe gramnegative bakterier. Ved livstruende intraabdominale infeksjoner har doser opp til 4800 mg/dag blitt gitt.

Mindre alvorlige infeksjoner

1200–1800 mg/dag med klindamycin gitt i 2, 3 eller 4 like doser.

Vanligvis er maks daglig dose for voksne og ungdom over 12 år 2700 mg/dag fordelt på 2 eller 3 like doser.

Pediatrisk populasjon

Clindamycin Navamedic er blitt utviklet som en infusjonsoppløsning som er klar til bruk i poser på 50 ml og er ikke egnet for bruk hos barn under 12 år. Det anbefales derfor å benytte klindamycin 150 mg/ml oppløsning for injisering i ampuller ved dosering hos pediatriske populasjoner.

Eldre pasienter

Halveringstiden, distribusjonsvolum og clearance, samt grad av absorpsjon etter administrering av klindamycinofosfat påvirkes ikke av høyere alder. Analyse av data fra kliniske studier har ikke vist noen aldersrelatert økning i toksisitet. Dosering hos eldre pasienter bør derfor ikke utelukkende bestemmes på grunnlag av alder. Se pkt. 4.4 for andre faktorer som bør tas med i betraktning.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I pasienter med moderat til alvorlig leversykdom er elimineringshalveringstiden for klindamycin forlenget. Dersom Clindamycin Navamedic gis hver 8. time er det vanligvis ikke nødvendig å redusere dosen. Plasmakonsentrasjon av klindamycin bør imidlertid monitoreres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Resultatene kan nødvendiggjøre reduksjon i doseringen eller forlengelse i doseringsintervallene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I pasienter med nyresykdom er elimineringshalveringstiden forlenget, men det er ikke nødvendig å redusere dosen dersom nyrefunksjonen er lett eller moderat nedsatt. Plasmakonsentrasjonen bør imidlertid monitoreres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller anuri. Resultatene kan nødvendiggjøre reduksjon i doseringen eller forlengelse i doseringsintervallene på 8 eller til og med 12 timer.

Dosering ved hemodialyse

Klindamycin kan ikke fjernes ved hemodialyse. Det er derfor ikke nødvendig å gi tilleggsdoser før eller etter hemodialyse.

Behandling av infeksjoner forårsaket av betahemolytiske streptokokker

Behandling av infeksjoner forårsaket av betahemolytiske streptokokker bør fortsette i minst 10 dager for å sikre mot etterfølgende giktfeber eller glomerulonefritt.

Administrasjonsmåte

Intravenøs infusjon

Clindamycin Navamedic administreres ved intravenøs infusjon og bør gå over minst 10-60 minutter. Konsentrasjonen til infusjonsoppløsningen med klindamycin tilsvarer 6 mg/ml eller 12 mg/ml.

Legemidlet bør sjekkes visuelt før det brukes. Ikke bruk Clindamycin Navamedic dersom du ser misfarging, bunnfall eller andre partikler i oppløsningen. Det skal kun brukes klar oppløsning uten synlige partikler.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Clindamycin skal kun brukes i behandling av alvorlige eller livstruende infeksjoner.

Kolitt

Når man vurderer å bruke Clindamycin Navamedic bør legen vurdere type infeksjon og den risikoen som eventuell diaré vil utgjøre, ettersom det er blitt rapportert tilfeller med kolitt under behandling med klindamycin, eller 2 eller 3 uker etter ferdig behandling med klindamycin. Denne sykdommen vil sannsynligvis følge et mer alvorlig sykdomsforløp hos eldre eller svekkede pasienter.

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

Hypervirulente stammer av *Clostridium difficile* er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet siden slike infeksjoner er resistente mot antibakteriell behandling og kan resultere i kolektomi.

Det er viktig å vurdere diagnosen CDAD hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle legemidler. Dette kan potensielt utvikle seg til kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8), som kan variere fra mild til alvorlig kolitt. I dette tilfellet må det tas en nøye anamnese siden en CDAD kan forekomme opptil 2 måneder etter antibiotikabehandling.

Dersom det er mistanke om, eller blir bekreftet at pasienten har antibiotika-assosiert diaré eller antibiotika-assosiert kolitt, skal pågående behandling med antibakterielle legemidler, inkludert klindamycin, avsluttes og egnede diagnostiske tiltak utføres umiddelbart. Legemidler som hemmer tarmperistaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som 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).

Forsiktighetsregler

Det bør utvises forsiktighet i behandling av pasienter som har:

- nedsatt lever- og nyrefunksjon (se pkt. 4.2),

- forstyrrelser i nevro-muskulær signaloverføring (myasthenia gravis, Parkinsons sykdom osv.) samt pasienter som tidligere har hatt mage-tarmsykdommer (f.eks. tidligere tykktarmbetennelse),
- atopiske lidelser.

Allergi

Alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå også etter førstegangsbruk. Dersom dette er tilfelle må behandlingen med Clindamycin Navamedic umiddelbart avsluttes og det må iverksettes standard beredskapstiltak.

I visse situasjoner kan behandling med klindamycin være et behandlingsalternativ for pasienter med penicillinallergi (overfølsomhet for penicillin). Det er ikke blitt rapportert om kryssallergi mellom klindamycin og penicillin og, med utgangspunkt i virkestoffenes strukturelle forskjeller, er dette ikke å forvente. Det er imidlertid rapportert enkelte tilfeller av anafylaksi mot klindamycin hos pasienter med kjent overfølsomhet for penicillin. Dette bør tas hensyn til ved behandling med klindamycin hos pasienter med penicillinallergi.

Administreringsmåte

Rask intravenøs injeksjon kan medføre alvorlig affeksjon av hjertet (se pkt. 4.8) og må unngås.

Laboratorietester

Ved forlenget behandling (behandling i mer enn 10 dager) bør hemogram samt lever- og nyrefunksjonstester utføres jevnlig.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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). Pasienter med alvorlig nyre- og/eller leversykdom bør bruke klindamycin med forsiktighet, og klindamycin serumnivåer bør overvåkes (se pkt. 4.2).

Resistens

Langvarig og gjentatt bruk av Clindamycin Navamedic kan føre til superinfeksjon og/eller kolonisering med resistente patogener, spesielt gjærsopp på huden og slimhinner.

Clindamycin Navamedic bør ikke brukes dersom man har en akutt infeksjon i øvre luftveier dersom disse er forårsaket av virus.

Clindamycin Navamedic er ikke egnet for behandling av meningitt fordi konsentrasjonen av antibiotikum i cerebrospinalvæsken er utilstrekkelig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og hensiktsmessig dosering hos barn under 1 måned er ikke undersøkt. Formuleringen av Clindamycin Navamedic gjør at administrering til barn under 12 år ikke er anbefalt.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 2,5 g glukose per 50 ml pose. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 50 ml pose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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.

Erytromycin

In vitro antagonisme er demonstrert mellom klindamycin og erytromycin. På grunn av mulig klinisk relevans så bør ikke klindamycin brukes samtidig som erytromycin.

Linkomycin Det foreligger patogenkryssresistens overfor klindamycin og linkomycin.

Neuromuskulære blokkere

Klindamycin har vist å kunne gi nevromuskulær blokkade, noe som kan forsterke effekten av andre nevromuskulære blokkere. Forsiktighet anbefales derfor ved bruk av klindamycin hos pasienter som får slike midler.

Hemmere og induktorer av CYP3A4 og CYP3A5

Klindamycin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5 til hovedmetabolitten klindamycin sulfoksid samt metabolitten N-desmetylklindamycin. Hemmere av CYP3A4 og CYP3A5 kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av klindamycin. Noen eksempler på sterke CYP3A4-hemmere er itraconazol, vorikonazol, clarithromycin, telitromycin, ritonavir og kobicistat. Det anbefales å utvise forsiktighet dersom klindamycin brukes sammen med sterke CYP3A4-hemmere. Induktorer av disse enzymene kan øke klindamycin-clearance, hvilket resulterer i lavere plasmakonsentrasjoner. I en prospektiv studie der klindamycin ble gitt oralt ble bunnverdi for klindamycinkonsentrasjonene redusert med 80% hvis rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, ble gitt samtidig. Pasienter skal kontrolleres for tap av effekt dersom klindamycin brukes samtidig med sterke CYP3A-induktorer slik som rifampicin, prikkperikum (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital.

In vitro-studier indikerer at klindamycin ikke hemmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Klinisk viktige interaksjoner mellom klindamycin og samtidig gitte legemidler som metaboliseres av disse CYP enzymene er derfor usannsynlige. Basert på *in vitro* data kan klindamycin gitt oralt hemme CYP3A4 i tarmene. Imidlertid er klinisk relevante virkninger av klindamycin gitt parenteralt, på samtidig brukte legemidler som metaboliseres av CYP3A4 usannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Studier i rotter og kaniner hvor man har undersøkt oral og subkutan toksisitet viste ikke nedsatt fertilitet eller fosterskade som følge av klindamycin, unntatt ved doser som forårsaket toksisitet i drektige dyr. Reproduksjonsstudier utført i dyr predikerer ikke alltid menneskelig respons.

En stor studie med gravide kvinner hvor ca. 650 nyfødte som ble utsatt for stoffet i graviditetens første trimester ble undersøkt viste ingen økning i misdannelseshyppighet. Dog foreligger det inadequate data vedrørende sikkerhet ved bruk av klindamycin hos gravide.

Klindamycin passerer placenten. Man antar at det kan oppstå konsentrasjon som har terapeutisk effekt i føtus. Når klindamycin gis under svangerskapet må fordelene og risikoene vurderes grundig.

Amming

Klindamycin gitt oralt og parenteralt er blitt rapportert i morsmelk i intervallet <0.50 til 3,8 mikrogram/ml. Klindamycin kan potensielt forårsake bivirkninger i tarmfloraen hos det diende barnet, slik som diaré, blod i avføring eller utslett. Systemisk administrert klindamycin anbefales ikke under amming, og det bør tas en beslutning om å avbryte ammingen eller velge et annet behandlingsalternativ. Fordelene med amming for barnets utvikling og helse bør vurderes sammen med morens kliniske behov for klindamycin.

Fertilitet

Fertilitetsstudier utført i rotter som ble gitt klindamycin oralt viste ingen effekt på fertilitet eller paringsevne. Det foreligger ingen data om hvordan klindamycin virker på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klindamycin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men uønskede bivirkninger (bl.a. svimmelhet, søvnighet og hodepine) kan påvirke evnen til å kjøre bil og evnen til å bruke maskiner samt reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabellen under er observert i kliniske studier og/eller rapportert spontant etter markedsføring, og er inndelt etter organklasser og frekvens.

Frekvensen av bivirkningene listet under er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Veldig vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) sjelden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), veldig sjelden ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter administrasjon av Clindamycin Navamedic

Organklassesystem	Veldig vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til <1/100	Sjelden ≥1/10 000 til <1/1 000	Veldig sjelden <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		antibiotika-assosiert pseudomembranøs kolitt*#				<i>clostridium difficile</i> kolitt*, vaginalinfeksjon*
Sykdommer i blod og lymfatiske organet		Agranulocytose*, leukopeni*, nøytropeni*, trombocytopeni*, eosinofili	granulocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				angioødem, hevelser i ledd, legemiddelfeber	anafylaktisk reaksjon*#	anafylaktoid reaksjon*#, anafylaktisk sjokk*, hypersensitivtetsreaksjoner*
Nevrologiske sykdommer			smaksforstyrrelser (dysgeusi), nevromuskulær blokkade			parosmi, hodepine, søvnighet, svimmelhet
Hjertesykdommer			åndedretts- og hjertestans			
Karsykdommer		tromboflebitt	hypotensjon			
Gastrointestinale sykdommer	Diaré**, magesmerter, oppkast, kvalme	Abdominale smerter**, øsofagitt, betennelse i munnslimhinnen				
Sykdommer i lever og galleveier					forbigående hepatitt med kolestatisk gulsott	gulsott*

Organklassesystem	Veldig vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til <1/100	Sjelden ≥1/10 000 til <1/1 000	Veldig sjelden <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer		makulopapulær eksantem, morbilliform eksantem*, urtikaria	erythema, multiforme, pruritus*	toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*#, Stevens-Johnson syndrom (SJS)*#, Lyell syndrom, angioødem, eksfoliativ dermatitt*, bulløs dermatitt*, vaginitt	utslett og blæredannelse (overfølsomhetsreaksjon)	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*#, akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP)*
Muskelskjelett- og bindevevslidelser					polyartritt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			smerter, abscess på administrasjonsstedet			irritasjon på administrasjonsstedet*
Undersøkelser		unormale leverfunksjonstester, forhøyete serumtransaminaser				
Sykdommer i nyre og urinveier						Akutt nyreskade#

Se pkt. 4.4.

* Bivirkninger identifisert etter at legemiddelet kom på markedet

** Ofte milde og forsvinner ofte under eller etter avsluttet behandling. Disse bivirkningene er doseavhengige.

§ Sjeldne tilfeller har blitt rapportert etter for rask intravenøs administrasjon (se pkt. 4.4).

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er så langt ikke observert overdosesymptomer. Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke virksomme mht. å fjerne klindamycin fra serum. Det finnes ingen kjent, spesifikk motgift. Clindamycin Navamedic gis intravenøst, derfor er mageskylling ikke hensiktsmessig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle til systemisk bruk; makrolider, linkosamider og streptograminer; linkosamider.

ATC-kode: J01FF01

Virkningsmekanisme

Klindamycin binder seg til subenheten 50S av det bakterielle ribosomet på lignende måte som makrolider, bl.a. erytromycin, og hemmer proteinsyntesen. Denne virkningen er hovedsakelig bakteriostatisk selv om høye konsentrasjoner kan ha en sakte bakteriedrepende effekt mot følsomme stammer.

Farmakodynamiske effekter

Effekten er i utgangspunktet avhengig av hvor lenge legemidlets nivå ligger over patogenets minstekonsentrasjon for hemming (MIC).

Resistens

Resistens til klindamycin kan skyldes følgende mekanismer:

Resistens til stafylokokker og streptokokker bygger ofte på at metylgrupper i økende grad binder seg til 23S rRNA (såkalt konstitutiv MLSB-resistens), noe som vesentlig reduserer klindamycins bindingsaffinitet til ribosomet.

Størstedelen av meticillin-resistent *S. aureus* (MRSA) viser konstitutiv MLSB-type resistens og er derfor resistent mot klindamycin. Infeksjoner forårsaket av makrolidresistente stafylokokker bør ikke behandles med klindamycin, heller ikke når in-vitro mottakelighet er blitt bevist fordi behandling kan medføre selektering av mutanter med konstitutiv MLSB-resistens.

Stammer med konstitutiv MLSB-resistens viser komplett kryssresistens mot klindamycin med linkomycin, makrolider (f.eks. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, roksitromycin, spiramycin) samt streptogramin B.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for klindamycin og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalens for ervervet resistens

Prevalens for ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og det er ønskelig med lokal informasjon om resistens, spesielt når man behandler alvorlige infeksjoner. Ekspertråd søkes etter behov, der lokal resistensprevalens er på et slikt nivå at legemiddelets nytteverdi i noen typer infeksjoner er tvilsom. Spesielt ved alvorlige infeksjoner eller behandlingssvikt anbefales mikrobiologisk diagnose som kan bekrefte patogenet samt patogenets følsomhet for klindamycin. Resistens defineres vanligvis ved bruk av tolkningskriterier for følsomhet (brytningspunkter) fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for systemisk administrerte antibiotika.

Prevalens for ervervet resistens i Europa på grunnlag av data fra de siste 5 årene fra nasjonale tyske resistensovervåkingsprosjekter og studier (Z.A.R.S. januar 2017).

Vanlige følsomme arter

Aerob grampositive mikroorganismer

Actinomyces israelii°
Staphylococcus aureus (følsom for meticillin)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokker i viridansgruppen^ °

Anaerobe mikroorganismer

Bacteroides spp.° (ekskl. *B. fragilis*)
Clostridium perfringens °
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp.°

Andre mikroorganismer

Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Gardnerella vaginalis°
Mycoplasma hominis°

Arter der ervervet resistens kan være et problem

Aerobe grampositive mikroorganismer

Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Meticillinresistent)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Aerob gramnegative mikroorganismer

Moraxella catarrhalis§

Anaerobe mikroorganismer

Bacteroides fragilis

Naturlig resistente organismer

Aerobe grampositive mikroorganismer

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobe mikroorganismer

Clostridium difficile

Andre mikroorganismer

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Det var ingen oppdaterte data tilgjengelig da tabellene ble publisert. Førstehåndslitteratur, standard faglitteratur og behandlingsanbefalinger tar utgangspunkt i følsomhet.

§ Naturlig følsomhet til de fleste isolater viser middels resistens.

+ Minst en region viser en resistenshyppighet på over 50 %.

[^] Samlebegrepet for en heterogen gruppe streptokokkarter. Resistenshyppighetene kan variere avhengig av hvilke streptokokkarter som er til stede.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det må kun differensieres mellom klindamycinderivater benyttet fram til tidspunktet esterne absorberes og splittes. Etter dette eksisterer klindamycin i kroppen som en fri base (aktiv form).

Esterne bør vurderes som prodrug.

Klindamycinfosfat er en vannoppløselig ester som skal anvendes parenteralt. Etter intravenøs administrering av 300 mg er gjennomsnittlig serumkonsentrasjon etter en time ca. 4 til 6 mikrogram/ml.

Distribusjon

Graden av klindamycinbinding til plasmaproteiner er avhengig av konsentrasjon og ligger innenfor behandlingsintervallet 40-94 %.

Klindamycin distribueres lett i vevet, går passerer placenta og går over i morsmelken. Dersom hjernehinnene er betent er det ikke tilstrekkelig diffusjon inn i subaraknoidalrommet.

Det oppnås høye konsentrasjoner i benvevet, leddvæske, pleuravæske, ekspektorat og puss.

Følgende samtidige serumkonsentrasjoner er rapportert for virkestoffet: i benvev 40 % (20-75 %), i leddvæske 50 %, i bukhinnevæsken 50 %, i pleuravæske 50-90 %, i ekspektorat 30-75 % og i puss 30 %.

Biotransformasjon

Klindamycin metaboliseres hovedsakelig i leveren.

In vitro studier på human lever og mikrosomer i tarmen viser at klindamycin i hovedsak oksideres av CYP3A4, med et mindre bidrag fra CYP3A5, slik at disse danner klindamycinsulfoksid og en mindre metabolitt, N-desmetylklindamycin.

Serumhalveringstiden for klindamycin er ca. 3 timer hos voksne og ca. 2 timer hos barn. I tilfeller med nyresvikt og moderat til alvorlig leversvikt forlenges halveringstiden.

Noen metabolitter er mikrobiologisk aktive (N-demetyl og sulfoksid). Legemidler som fungerer som enzyminduktorer i leveren korter ned klindamycins retensjonstid i kroppen.

Eliminasjon

Klindamycin elimineres 2/3 gjennom avføring og 1/3 gjennom urin. Mindre enn 10 % av dosen skilles ut uendret i urinen.

Klindamycin kan ikke dialyseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Redusert aktivitet i dyr, og kramper er symptomer på forgiftning.

Etter gjentatte doser (i.m.) med klindamycin til hunder ble det rapportert en økning i AST og ALT, og også en liten oppgang i levervekt uten morfologiske endringer ble dokumentert. Langvarig administrering av klindamycin til hunder førte til skade til mageslimhinnen og galleblæren.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (betennelser, blødninger og vevskade) ble observert etter intramuskulær og subkutan administrasjon men oppløsningens konsentrasjon som ble gitt var langt over maksimal terapeutisk dose.

Mutagenisitet og tumorigenisk potensial

In-vitro og in-vivo studier viste ikke at klindamycin har noe mutagent potensial. Det er ikke blitt gjennomført noen langvarige studier på dyr for å undersøke klindamycins tumorigeniske potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Studier på klindamycin i rotter og mus ga ingen indikasjon på at fertiliteten ble nedsatt, eller at det var toksiske effekter på embryo eller føtus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glukose monohydrat
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

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

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml gjennomsiktig polyolefin pose med to polyolefin slangeporter og en «twist-off» port (laget av polyolefinmaterialer) som inneholder 50 ml steril oppløsning.

Pakningsstørrelser:

10 poser pakket i folierte ytterposer

24 poser pakket i folierte ytterposer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brukes umiddelbart etter at posen åpnes.

Kast eventuell ubrukt oppløsning umiddelbart etter førstegangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

300 mg: 18-12277

600 mg; 18-12278

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.11.2019

Date for siste fornyelse: 11.03.2024

10. OPPDATERINGSDATO

25.04.2025