

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clindamycin Abcur 150 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder klindamycinfosfat tilsvarende 150 mg klindamycin.
Hver 2 ml ampulle inneholder klindamycinfosfat tilsvarende 300 mg klindamycin
Hver 4 ml ampulle inneholder klindamycinfosfat tilsvarende 600 mg klindamycin

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natrium 6,57 mg per ml (før fortynning)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clindamycin Abcur er indisert til behandling av følgende alvorlige infeksjoner forårsaket av følsomme mikroorganismer (se pkt. 5.1) hos voksne og ungdom over 12 år:

- Stafylokokkinfeksjoner i ben og ledd som bl.a. osteomyelitt og septisk artritt.
- Kronisk sinusitt forårsaket av anaerobe mikroorganismer.
- Infeksjoner i nedre luftveier, slik som:
 - aspirasjonspneumoni, lungeabscess, nekrotiserende pneumoni og empyem.Dersom polymikrobielle lungeinfeksjoner mistenkes bør det gis i kombinasjon med et legemiddel med tilstrekkelig aktivitet mot gramnegative bakterier.
- Kompliserte infeksjoner i bukhulen som peritonitt og abscesser i bukhulen der det foretrukne behandlingsvalget er klindamycin i kombinasjon med et antibiotikum med god aktivitet mot aerobe gramnegative bakterier.
- Infeksjoner i bekken og kvinnelige kjønnsorganer, slik som 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 bløtvevsinfeksjoner.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år

- til behandling av alvorlige infeksjoner (bl.a. infeksjoner i bukhulen, infeksjoner i bekken hos kvinner og andre alvorlige infeksjoner)

1800–2700 mg/dag med klindamycin gitt i to eller tre like doser, vanligvis i kombinasjon med et antibiotikum med god aktivitet mot aerobe gramnegative bakterier.

- til behandling av mindre alvorlige infeksjoner:

1200–1800 mg/dag med klindamycin gitt i to, tre eller fire like doser.

Vanligvis er maksimal daglig dose for voksne og ungdom over 12 år 2700 mg/dag med klindamycin fordelt på 2 eller 3 like doser. Ved livstruende infeksjoner har doser opptil 4800 mg/dag vært gitt.

Barn fra 1 måned til 12 år

Til bruk hos barn anbefales andre legemidler.

Eldre pasienter

Halveringstid, distribusjonsvolum og clearance samt absorpsjonsgrad etter administrasjon av klindamycinfosfat påvirkes ikke av økende alder. Analyse av data fra kliniske studier har ikke vist noen aldersrelatert økning av toksisitet. Nødvendig dosering hos eldre pasienter skal derfor ikke påvirkes av kun alder. Se pkt. 4.4 for andre faktorer det bør tas hensyn til.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig leversykdom er eliminasjonshalveringstiden for klindamycin forlenget. Dersom Clindamycin Abcur 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 av doseringsintervallene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nyresykdom er eliminasjonshalveringstiden 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 av 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 vare i minst 10 dager for å beskytte mot påfølgende revmatisk feber eller glomerulonefritt.

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær injeksjon eller intravenøs infusjon etter fortynning.

Dette legemidlet MÅ IKKE administreres som en intraveøs bolusinjeksjon da rask intravenøs injeksjon av ufortynnet klindamycin kan medføre hjertestans (se pkt. 4.4).

Intravenøs infusjon

Til bruk ved intravenøs infusjon **må** dette legemidlet fortynnes. Ved en enkeltinfusjon skal maksimalt 1200 mg klindamycin infunderes per time. Konsentrasjonen av klindamycin skal ikke overstige 18 mg/ml, og infusjonshastigheten skal ikke overstige 30 mg/minutt. Clindamycin Abcur skal infunderes over minst 10-60 minutter.

Dose:	Fortynningsvæske:	Minste infusjonstid:
300 mg	50 ml	10 minutter
600 mg	50 ml	20 minutter
900 mg	50-100 ml	30 minutter
1200 mg	100 ml	40 minutter

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Intramuskulær injeksjon

Til bruk ved intramuskulær injeksjon skal dette legemidlet brukes ufortynnet. Intramuskulær administrasjon er indisert når intravenøs infusjon ikke er mulig, uansett årsak. I dette tilfellet skal en enkeltdose på 600 mg klindamycin ikke overstiges.

Dette legemidlet skal inspiseres visuelt før bruk. Legemidlet skal ikke brukes dersom det oppdages partikler eller sterk misfarging av oppløsningen.

Kun klare oppløsninger uten synlige partikler skal brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Clindamycin Abcur skal kun brukes til behandling av alvorlige eller livstruende infeksjoner. Ved vurdering av bruk av dette legemidlet skal legen ta hensyn til infeksjonstypen og den mulige risikoen for diaré som kan oppstå, da tilfeller av kolitt har blitt rapportert under, og også to til tre uker etter, administrasjon av klindamycin. Denne sykdommen kan ofte få et mer alvorlig forløp hos eldre eller svekkede pasienter.

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige hudreaksjoner som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert hos pasienter som har fått klindamycinbehandling. Dersom en overfølsomhetsreaksjon eller alvorlig hudreaksjon oppstår, skal klindamycin seponeres og egnet behandling initieres (se pkt. 4.3 og 4.8).

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med:

- nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.2),
- forstyrrelser i nevromuskulær signaloverføring (myasthenia gravis, Parkinsons sykdom osv.) samt anamnese med gastrointestinal sykdom (f.eks. tidligere tykktarmbetennelse),
- atopiske lidelser.

Alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå også etter første dose. Dersom dette er tilfelle må behandlingen med Clindamycin Abcur umiddelbart seponeres og standard beredskapstiltak iverksettes.

Rask intravenøs administrasjon kan medføre alvorlig hjertepåvirkning (se pkt. 4.8) og må unngås.

Ved langtidsbehandling (behandling i mer enn 10 dager) bør hemogram samt lever- og nyrefunksjon monitoreres regelmessig. Akutt nyreskade, inkludert akutt nyresvikt, har en sjelden gang blitt rapportert. Monitorering av nyrefunksjon bør vurderes hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller som tar nefrotoksiske legemidler samtidig (se pkt. 4.8).

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

I visse situasjoner kan behandling med klindamycin være et behandlingsalternativ for pasienter med penicillinallergi (penicillinoverfølsomhet). Det har ikke blitt rapportert 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 (overfølsomhet) overfor klindamycin hos pasienter med kjent penicillinallergi. Dette bør tas hensyn til ved behandling med klindamycin hos pasienter med penicillinallergi.

Kolitt: 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 *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD), som er en primær årsak til antibiotikarelatert kolitt. Hypertoksinproduserende stammer av *C. difficile* kan forårsake økt sykkelighet og dødelighet, da slike infeksjoner kan være refraktære overfor antimikrobiell behandling, og kan kreve kolektomi. Det er viktig å vurdere diagnosen CDAD hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle legemidler. I dette tilfellet må det tas en nøye anamnese siden CDAD har blitt rapportert mer enn to måneder etter antibiotikabehandling. Ved mistanke om eller bekreftet antibiotikarelatert diaré eller antibiotikarelatert kolitt, skal behandling med antibakterielle legemidler, inkludert klindamycin, avsluttes og egnede terapeutiske tiltak iverksettes umiddelbart.

Legemidler som hemmer tarmperistaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Klindamycin bør ikke brukes ved akutte infeksjoner i øvre luftveier dersom disse er forårsaket av virus.

Klindamycin er ikke egnet til behandling av meningitt fordi konsentrasjonen av antibiotikum som oppnås i cerebrospinalvæsken er utilstrekkelig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og hensiktsmessig dosering hos spedbarn yngre enn 1 måned har ikke blitt fastslått.

Viktig informasjon om noen av hjelpestoffene:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ampulle, 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.

Det foreligger kryssresistens hos patogener overfor klindamycin og linkomycin.

Klindamycin er vist å kunne gi nevromuskulær blokkade, noe som kan forsterke effekten av nevromuskulære blokkere. Det skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som får slike legemidler.

Klindamycin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, og i mindre grad av CYP3A5, til hovedmetabolitten klindamycinsulfoksid og i mindre grad til metabolitten N-desmetylklindamycin. Hemmere av CYP3A4 og CYP3A5 kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av klindamycin. Noen eksempler på sterke CYP3A4-hemmere er itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir og kobicistat. Det anbefales å utvise forsiktighet dersom klindamycin brukes sammen med sterke CYP3A4-hemmere. Induktorer av disse enzymene kan øke klindamycins clearance, noe som gir redusert plasmakonsentrasjon. I en prospektiv studie der klindamycin ble gitt oralt ble laveste konsentrasjon av klindamycin redusert med 80 % ved samtidig bruk av rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor. Pasienter skal overvåkes for tap av effekt dersom klindamycin brukes samtidig med sterke CYP3A4-induktorer, slik som rifampicin, prikkperikum (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital.

In vitro-studier indikerer at klindamycin ikke hemmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Klinisk relevante interaksjoner mellom klindamycin og samtidig brukte legemidler som metaboliseres av disse CYP-enzymene er derfor lite sannsynlig. Basert på *in vitro*-data kan oralt administrert klindamycin hemme intestinallyt CYP3A4. Klinisk relevante effekter av parenteralt

administrert klindamycin på samtidig brukte legemidler som metaboliseres av CYP3A4 lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen tegn på nedsatt fertilitet eller fosterskader forårsaket av oralt og subkutant klindamycin, unntatt ved doser som forårsaket maternal toksisitet. Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke alltid prediktive for human respons.

En stor studie med gravide kvinner hvor ca. 650 nyfødte eksponert i graviditetens første trimester ble undersøkt, viste ingen økning i forekomst av misdannelser. Det finnes imidlertid ingen adekvate data om sikkerhet ved bruk av klindamycin under graviditet.

Klindamycin passerer placenta hos mennesker. Det antas at det kan oppstå en konsentrasjon med terapeutisk effekt hos fosteret. Ved bruk under graviditet må fordelene og risikoene vurderes grundig.

Amming

Etter oral og parenteral administrasjon er det rapportert forekomst av klindamycin i morsmelk hos mennesker i området 0,7 til 3,8 mikrogram/ml. På grunn av risikoen for sensibilisering eller bivirkninger på tarmfloraen hos spedbarn som ammes, skal mødre som ammer ikke behandles med Clindamycin Abcur.

Dersom en mor som ammer må behandles med Clindamycin Abcur skal amming opphøre.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med oralt klindamycin hos rotter viste ingen påvirkning av fertilitet eller paringsevne. Det foreligger ingen data på klindamycins påvirkning på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clindamycin Abcur har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomst av bivirkninger (som svimmelhet, søvnighet og hodepine) kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner samt reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Tabellen under lister opp bivirkningene observert i kliniske studier og etter markedsføring, inndelt etter organklasser og frekvens. Frekvensen av bivirkningene listet opp under er definert ved bruk av følgende kriterier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	antibiotikarelatert pseudomembranøs kolitt [#]
	Ikke kjent	<i>Clostridium difficile</i> -kolitt, vaginalinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	agranulocytose, nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	legemiddelfeber

	Svært sjeldne	anafylaktisk reaksjon [#]
	Ikke kjent	anafylaktisk sjokk, anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	dysgeusi, nevromuskulær blokada
	Ikke kjent	hodepine, søvnighet, svimmelhet
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	hjerne- og lungestans [§]
Karsykdommer	Vanlige	tromboflebitt
	Mindre vanlige	hypotensjon [§]
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	diaré, abdominalsmerter, oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	forbigående hepatitt med kolestatisk gulsott
	Ikke kjent	gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	makulopapuløst eksantem, morbilliformt eksantem, urticaria
	Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Lyells syndrom, angioødem, eksfoliativ dermatitt, bulløs dermatitt, erythema multiforme, pruritus, vaginitt

	Svært sjeldne	utslett og blemmedannelse (overfølsomhetsreaksjon)
	Ikke kjent	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	polyartritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	akutt nyreskade [#]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	smerter, abscess på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	irritasjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	unormale leverfunksjonsprøver

[#] 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er så langt ikke observert symptomer på overdosering. Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke effektivt for å fjerne klindamycin fra serum. Det er intet kjent, spesifikt antidot. Clindamycin Abcur administreres intravenøst eller intramuskulært, og mageskylling er derfor ikke hensiktsmessig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk; makrolider, linkosamider og streptograminer; linkosamider, ATC-kode: J01FF01

Virkningsmekanisme

Klindamycin bindes til 50S-subenheten i bakterienes ribosomer, tilsvarende makrolider som erytromycin, og hemmer tidlige stadier i proteinsyntesen. Klindamycins virkning er hovedsakelig bakteriostatisk selv om høye konsentrasjoner kan være langsomt baktericide mot følsomme stammer.

Farmakodynamiske effekter

Effekten er i utgangspunktet avhengig av hvor lenge legemiddelnivået er over minste hemmende konsentrasjon (MIC) for patogenet.

Resistensmekanisme

Resistens overfor klindamycin kan skyldes følgende mekanismer:

Resistens overfor stafylokokker og streptokokker skyldes ofte at metylgrupper i økende grad bindes til 23S-rRNA (såkalt konstitutiv MLSB-resistens), noe som i høy grad reduserer klindamycins bindingsaffinitet til ribosomet.

Størstedelen av meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) viser konstitutiv MLSB-typeresistens og er derfor resistente overfor klindamycin. Infeksjoner forårsaket av makrolidresistente stafylokokker bør ikke behandles med klindamycin, heller ikke når følsomhet er vist *in vitro*, da behandling kan medføre selektering av mutanter med konstitutiv MLSB-resistens.

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

Grenseverdier

Følgende minste hemmende konsentrasjoner for følsomme og resistente mikroorganismer ble definert: EUCAST grenseverdier (versjon 8.1, gjeldende fra 2018-05-15)

Grenseverdier, patogen	Følsom (S) ≤ mg/l	Resistent (R) >mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> -gruppe A,B,C og G ^{1, 2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
Viridansgruppe <i>streptococci</i> ³	0,5	0,5
Gramnegative anaerober	4	4
Grampositive anaerober	4	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5

1 Induserbar klindamycinresistens kan detekteres ved et makrolids antagonisme av klindamycinaktivitet. Dersom dette ikke detekteres, skal dette rapporteres som følsom. Dersom det detekteres skal det rapporteres som resistent, men man kan vurdere å tilføye følgende merknad: "Klindamycin kan fortsatt brukes til kortvarig behandling av mindre alvorlige hud- og bløtvevsinfeksjoner ettersom det er lite sannsynlig at konstitutiv resistens utvikles ved slik behandling."

2 Den kliniske betydningen av induserbar klindamycinresistens ved kombinasjonsbehandling av alvorlig *S. pyogenes*-infeksjoner er ikke kjent.

3 Induserbar klindamycinresistens kan detekteres ved et makrolids antagonisme av klindamycinaktivitet. Dersom dette ikke detekteres, skal dette rapporteres som følsom. Dersom det detekteres skal det rapporteres som resistent.

Prevalens av ervervet resistens

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 uvisst. Spesielt ved alvorlige infeksjoner eller behandlingssvikt anbefales mikrobiologisk diagnose som kan bekrefte patogenet samt patogenets følsomhet for klindamycin.

Prevalens av 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

Aerobe grampositive mikroorganismer

Actinomyces israelii°
Staphylococcus aureus (meticillinfølsom)
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

Aerobe 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 overfor de fleste isolater viser middels resistens.

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

^ Samlebegrep for en heterogen gruppe streptokokkarter. Resistenshyppighet kan variere avhengig av hvilke streptokokkarter som foreligger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Klindamycin har omfattende distribusjon intracellulært (i kroppsvæsker og vev, inkludert skjelett). Intracellulær konsentrasjon er 10-50 ganger høyere enn ekstracellulært. Det oppnås ikke signifikante konsentrasjoner av klindamycin i cerebrospinalvæske, selv ved hjernehinneinflammasjon. Klindamycin er 92-94 % bundet til plasmaproteiner og har god penetrasjon til de fleste vev. Det passerer placenta men ikke en normal blod-/hjernebarriere.

Biotransformasjon

Mesteparten av klindamycin metaboliseres. In vitro-studier har vist at klindamycin hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5, med dannelselse av klindamycinsulfoksid og i mindre grad metabolitten N-desmetylklindamycin.

Eliminasjon

Klindamycin skilles også ut i aktiv form, hovedsakelig i galle (10 %) og feces (3,6 %), men til en viss grad også i urin; resten skilles ut som biologisk inaktive metabolitter. Etter oral administrasjon er halveringstiden ca. 2,4 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre: Farmakokinetikkstudier hos eldre forsøkspersoner (61-79 år) og unge voksne (18-39 år) indikerer at alder alene ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til klindamycin etter intravenøs administrasjon av klindamycinfosfat. Etter oral administrasjon av klindamycin øker halveringstiden til ca. 4 timer (variasjonsbredde 3,4-5,1 timer) hos eldre sammenlignet med 3,2 timer (variasjonsbredde 2,1-4,2 timer) hos unge voksne. Absorpsjonsgraden er ikke forskjellig i de ulike aldersgruppene. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre med normal lever- og nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Halveringstiden i serum er noe økt hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon. Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke effektivt for å fjerne klindamycin fra serum.

Overvektige pediatrike pasienter og overvektige unge voksne: En analyse av farmakokinetiske data hos overvektige pediatrike pasienter i alderen 2 til under 18 år og overvektige voksne i alderen 18 til 20 år viste at klindamycins clearance og distribusjonsvolum, normalisert etter total kroppsvekt, er sammenlignbare uavhengig av overvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Symptomer på forgiftning er redusert aktivitet hos dyr og kramper. Etter gjentatte doser (i.m.) med klindamycin til hunder ble det rapportert en økning i ASAT og ALAT, og det ble også dokumentert en liten økning i levervekt uten morfologiske endringer. Langvarig administrering av klindamycin til hunder medførte skade i mageslimhinnen og galleblæren.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (inflammasjon, blødning og vevskade) ble observert etter intramuskulær og subkutan administrasjon, men den administrerte oppløsningens konsentrasjon var langt over maksimal terapeutisk konsentrasjon.

Mutagenisitet og karsinogent potensial

In vitro- og *in vivo*-studier indikerte ikke at klindamycin har mutagent potensial. Langvarige dyrestudier for å undersøke klindamycins karsinogene potensial har ikke blitt utført.

Reproduksjonstoksisitet

Studier på klindamycin hos rotter og mus indikerte ikke nedsatt fertilitet eller embryo/føtal toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsninger av klindamycinsalter har lav pH, og det er rimelig å forvente uforlikeligheter med alkaliske preparater eller legemidler som er ustabile ved lav pH. Uforlikelighet er rapportert med: ampicillinnatrium, aminofyllin, barbiturater, kalsiumglukonat, ceftriaksonnatrium, ciprofloksacin, difenylhydantoin, idarubicinhydroklorid, magnesiumsulfat, fenytoinnatrium og ranitidinhydroklorid. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år

Etter fortynning: 24 timer

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, hvis ikke rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av klart glass

Pakningsstørrelser: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 1 x 4 ml, 5 x 4 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Til bruk ved intravenøs infusjon **må** dette legemidlet fortynnes med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Konsentrasjonen av klindamycin i infusjonsoppløsningen skal være maksimalt 18 mg/ml.

Fortynning skal utføres under aseptiske forhold. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal kun brukes dersom den er klar og uten partikler.

Kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB
P.O. Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13665

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.09.2022

10. OPPDATERINGSDATO

28.09.2022