

 11. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clindamycin "Abcur", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32244

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clindamycin "Abcur"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder clindamycinphosphat svarende til 150 mg clindamycin.

Hver 2 ml ampul indeholder clindamycinphosphat svarende til 300 mg clindamycin.

Hver 4 ml ampul indeholder clindamycinphosphat svarende til 600 mg clindamycin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium 6,57 mg pr. ml (før fortynding)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clindamycin "Abcur" er indiceret til behandling af følgende svære infektioner som følge af modtagelige mikroorganismer (se pkt. 5.1) hos voksne og unge over 12 år:

- Stafylokokinfektioner i knogler og led f.eks. osteomyelitis og septisk artritis.

- Kronisk sinuitis forårsaget af anaerobe mikroorganismer.

- Infektioner i de nederste luftveje, f.eks.:

* aspirationspneumoni, pulmonale abscesser, nekrotiserende pneumoni og empyem.

Ved mistanke om polymikrobielle lungeinfektioner bør der desuden også gives et middel, der er tilstrækkeligt virksomt mod gram-negative bakterier, for at tage hånd om eventuelle gram-negative bakterier.

* + Komplicerede intraabdominale infektioner som f.eks. peritonitis og abdominale abscesser, hvor den foretrukne behandling er clindamycin sammen med et antibiotikum med god effekt over for aerobe gram-negative bakterier.
	+ Infektioner i bækkenet samt de kvindelige kønsorganer såsom PID, endometritis, infektioner via skeden, tuboovarialabscesser, salpingitis, bækkenbetændelse, når der samtidig gives et andet antibiotisk middel, der er virkningsfuldt over for aerobe gram-negative bakterier.
	+ Hud- og bløddelsinfektioner.

Der bør tages højde for de officielle vejledninger vedrørende den rigtige brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne og børn over 12 år:*

Til behandling af alvorlige infektioner (såsom intraabdominale infektioner, infektioner i bækkenet hos kvinder eller andre alvorlige infektioner):

1800-2700 mg/dag af clindamycin administreret i to eller tre lige store doser, generelt i kombination med et antibiotikum med god aktivitet mod aerobe gram-negative bakterier.

* Til behandling af mindre komplicerede infektioner:

1200-1800 mg/dag af clindamycin administreret i to, tre eller fire lige store doser.

Den maksimale daglige dosis for voksne og børn over 12 år er normalt 2700 mg clindamycin i 2 eller 3 lige store doser. Ved livstruende infektioner er der givet doser på op til 4800 mg/dag.

*Børn over 1 måned op til 12 år*

Til brug hos børn anbefales andre lægemidler.

*Ældre:*

Halveringstiden, fordelingsvolumen og clearance samt graden af absorption efter administration af clindamycinphosphat påvirkes ikke af stigende alder. Analyse af data fra kliniske studier har ikke påvist nogen aldersrelateret forøgelse i toksicitet. Doseringskravene til ældre patienter skulle således ikke blive påvirket udelukkende som følge af alderen. Andre faktorer, der bør tages højde for, fremgår af pkt. 4.4.

*Nedsat leverfunktion:*

For patienter med en moderat til svær leversygdom forlænges eliminationshalveringstiden for clindamycin. Det er generelt ikke nødvendigt med nedsat dosis, hvis Clindamycin "Abcur" administreres hver 8. time. Plasmakoncentrationerne af clindamycin bør dog monitoreres for patienter med svært nedsat leverfunktion. Alt efter resultaterne kan denne forholdsregel gøre det nødvendigt med reduktion af dosis eller forøgelse af dosisintervallerne.

*Nedsat nyrefunktion*

Ved nyresygdomme forlænges elimineringshalveringstiden. Det er dog ikke nødvendigt at reducere dosis ved let til moderat nedsat nyrefunktion. Plasmakoncentrationerne af clindamycin bør dog ikke desto mindre monitoreres for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller anuri. Alt efter resultaterne kan denne forholdsregel gøre det nødvendigt med reduktion af dosis eller forøgelse af dosisintervallerne på 8 eller endog 12 timer.

*Dosis ved hæmodialyse*

Clindamycin kan ikke fjernes i hæmodialyse. Det er derfor ikke nødvendigt med en yderligere dosis før eller efter hæmodialyse.

*Behandling for infektioner forårsaget af betahæmolytiske streptokokker*

Behandling for infektioner forårsaget af betahæmolytiske streptokokker bør fortsætte i mindst 10 dage for at beskytte mod efterfølgende reumatisk feber eller glomerulonefritis.

Administration

Til intramuskulær injektion eller intravenøs infusion efter fortynding.

Dette lægemiddel MÅ IKKE administreres som en intravenøs bolusinjektion, da hurtig intravenøs injektion af ufortyndet clindamycin kan føre til hjertestop (se pkt. 4.4).

*Intravenøs infusion*

Til brug via intravenøs infusion **skal** dette lægemiddel fortyndes. Til en enkelt infusion bør der ikke infunderes mere end 1200 mg clindamycin i timen. Koncentrationen af clindamycin bør ikke overstige 18 mg/ml, og infusionshastigheden bør ikke overstige 30 mg/min.

Clindamycin "Abcur" skal infunderes over minimum 10-60 minutter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis | Fortyndingsvæske | Tid  |
| 300 mg600 mg900 mg1200 mg | 50 ml50 ml50-100 ml100 ml | 10 min.20 min.30 min.40 min. |

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

*Intramuskulær injektion*

Til brug via intramuskulær injektion, bør dette lægemiddel anvendes ufortyndet. Intramuskulær administration er indiceret, når intravenøs infusion af en eller anden grund ikke er mulig. Individuelle intramuskulære doser på over 600 mg clindamycin anbefales ikke.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt før brug. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler eller opløsningen er stærk misfarvet.

Kun klare opløsninger uden synlige partikler bør anvendes.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, lincomycin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Clindamycin "Abcur" må kun bruges til behandling af alvorlige eller livstruende infektioner. Når det overvejes at bruge lægemidlet, bør lægen tage højde for infektionstypen og den iboende risiko for diarré, eftersom der er indberettet tilfælde af colitis under eller endog 2‑3 uger efter administration af clindamycin. Sygdommen vil formentlig udvikle sig mere alvorligt for ældre patienter eller patienter, der er svagelige.

Der er set alvorlige overfølsomhedsreaktioner, såsom alvorligt lægemiddelinduceret hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), hos patienter, der behandles med clindamycin. Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion eller alvorlig hudreaktion, skal clindamycin seponeres og relevant behandling indledes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der bør udvises forsigtighed for patienter med:

* nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.2),
* neuromuskulær svækkelse (mysthenia gravis, Parkinsons sygdom mv.) samt gastrointestinale lidelser i anamnesen (f.eks. tidligere inflammation i kolon),
* atopiske sygdomme.

Alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme selv efter første behandling. I såtilfælde seponeres behandling med Clindamycin "Abcur" straks, og der bør iværksættes almindelige nødprocedurer.

Hurtig intravenøs administration kan medføre en alvorlig påvirkning af hjertet (se pkt. 4.8) og skal undgås.

Ved længerevarende behandling (behandling i mere end 10 dage) bør hæmogrammet samt lever- og nyrefunktionen monitoreres løbende.

Der er i sjældne tilfælde indberettet akut nyreskade, herunder akut nyresvigt. Hos patienter med forudeksisterende renal dysfunktion, eller som samtidig tager nefrotoksiske lægemidler, bør overvågning af nyrefunktionen overvejes (se pkt. 4.8).

Længerevarende og gentagen anvendelse af Clindamycin "Abcur" kan medføre en superinfektion og/eller kolonisering med resistente patogener eller gærsvamp på hud og slimhinder.

Under visse omstændigheder kan behandling med clindamycin udgøre en alternativ form for behandling hos patienter med penicillinallergi (overfølsomhed over for penicillin). Der er ikke indberettet tilfælde af krydsallergi mellem clindamycin og penicillin, og ud fra de strukturelle forskelle mellem stofferne vil det ikke være at forvente. Der foreligger dog informationer om enkelttilfælde af anafylaksi (overfølsomhed) over for clindamycin hos personer, der allerede er allergiske over for penicillin. Der bør tages højde for dette, hvis det overvejes at behandle patienter med penicillinallergi med clindamycin.

Colitis: Udvikling af Clostridium difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle midler, herunder clindamycin. Det kan variere fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibiotika ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket fører til overvækst af Clostridium difficile. Clostridium difficile producerer toksiner A og B, der bidrager til udviklingen af CDAD og er en primær årsag til "antibiotika-associeret colitis". Hypervirulente stammer af Clostridium difficile associeres medhøjere morbiditet og mortalitet, eftersom denne type infektioner kan være resistente over for behandling med antibiotikaog kan nødvendiggøre kolektomi.

Det er vigtigt at overveje diagnosen CDAD hos patienter, som får diarré efter administration af antibakterielle midler. I så tilfælde skal der optage en omhyggelig anamnese, eftersom CDAD kan forekomme i over2 måneder efter behandling med antibiotika. Hvis der er mistanke om eller bekræftet antibiotika-associeret diarré eller antibiotika-associeret colitis, skal igangværende behandling med antibakterielle midler, herunder clindamycin, afbrydes, og passende terapeutiske tiltag bør omgående udføres.

Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i denne situation.

Clindamycin bør ikke anvendes til akutte luftvejsinfektioner, hvis de skyldes virus.

Clindamycin er ikke egnet til behandling af meningitis, da den koncentration af antibiotika, der opnås i cerebrospinalvæsken, ikke er tilstrækkelig.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og passende doser af clindamycin for spædbarn under 1 måned er ikke fastlagt.

Vigtig information om nogle hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 4 ml ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vitamin K-antagonister

Forhøjet koagulationstest (PT/INR) og/eller blødning er blevet rapporteret hos patienter, der er i behandling med clindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin, acenocoumarol og fluindion). Koagulationstests skal derfor monitoreres tæt hos patienter, der er i behandling med vitamin K-antagonister.

Der er krydsresistens for patogener over for clindamycin og lincomycin.

Clindamycin har vist sig at have neuromuskulære blokerende egenskaber, hvilket kan øge virkningen af andre midler med neuromuskulært blokerende egenskaber. Derfor bør det bruges med forsigtighed til patienter, som behandles med sådanne midler.

Clindamycin metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5 til den primære metabolit clindamycinsulfoxid og sekundære metabolit N‑desmethylclindamycin. Inhibitorer af CYP3A4 og CYP3A5 kan således øge plasmakoncentrationen af clindamycin. Kraftige CYP3A4-inhibitorer er for eksempel itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telitromycin, ritonavir og cobicistat. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis clindamycin anvendes sammen med kraftige CYP3A4-inhibitorer. Induktorer af disse enzymer kan øge clindamycin-clearance og således medføre reducerede plasmakoncentrationer. I et prospektivt studie med oralt administreret clindamycin blev dalværdierne for clindamycin nedsat med 80 % ved samtidig indgivelse med rifampicin, en kraftig CYP3A4-induktorer. Patienterne bør observeres med henblik på nedsat behandlingseffekt ved samtidig anvendelse af kraftige CYP3A4-induktorer som for eksempel rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital.

*In vitro-*forsøg indikerer, at clindamycin ikke hæmmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Af denne grund er klinisk vigtige interaktioner mellem clindamycin og samtidig indgivne lægemidler, som metaboliseres af disse CYP-enzymer, usandsynlig. Ud fra *in vitro*-data kan oralt administreret clindamycin hæmme intestinal CYP3A4, men klinisk relevante virkninger af parenteralt administreret clindamycin på samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, er usandsynlige.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Orale og subkutane undersøgelser af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen tegn på nedsat fertilitet eller fosterskader på grund af clindamycin, undtagen ved doser som forårsagede maternal toksicitet. Reproduktionsundersøgelser med dyr har ikke altid prædikativ værdi i forhold til det humane respons.

Et stort studie med gravide, som omfattede undersøgelse af ca. 650 fostre, der blev udsat for midlet i løbet af graviditetens første trimester, viste ikke øget forekomst af deformiteter. Der foreligger dog ikke tilstrækkelige data vedrørende sikkerheden ved clindamycin under graviditet.

Clindamycin passerer placenta i mennesker. Det antages, at en koncentration med terapeutisk effekt kan nås i fosteret. Ved administration under graviditet skal fordele og ulemper nøje overvejes.

Amning

Oralt og parenteralt administreret clindamycin er blevet fundet i human modermælk i koncentrationer fra 0,7 til 3,8 μg/ml. På grund af risikoen for overfølsomhed eller bivirkninger med indvirkning på tarmfloraen hos ammende spædbørn, bør ammende mødre ikke behandles med Clindamycin "Abcur".

Hvis en ammende mor skal behandles med Clindamycin "Abcur", bør amning ophøre.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med rotter behandlet oralt med clindamycin viste ingen effekt på fertilitet eller parringsevne. Der foreligger ingen data om betydningen af clindamycin for den menneskelige fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Clindamycin "Abcur" påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forekomsten af visse uønskede virkninger (f.eks. svimmelhed, søvnighed og hovedpine) kan dog hæmme evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner samt reaktionsevnen.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende tabel viser bivirkninger, der er baseret på erfaringer fra kliniske studier samt erfaringer efter markedsføring og anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner:

Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Antibiotika-associeret pseudomembranøs colitis# |
| Ikke kendt | Clostridium difficile colitis, vaginal infektion |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Agranulocytose, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, eosinofili |
| Immunsystemet | Sjælden | Lægemiddelinduceret feber  |
| Meget sjælden | Anafylaktisk reaktion# |
| Ikke kendt | Anafylaktisk shock, anafylaktoide reaktioner, overfølsomhed |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Dysgeusi, neuromuskulær blokade  |
| Ikke kendt | Hovedpine, søvnighed, svimmelhed |
| Hjerte | Ikke almindelig | Hjerte- og åndedræts-stop§ |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Tromboflebitis |
| Ikke almindelig | Hypotension§ |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, abdominalsmerter, opkastning kvalme |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Forbigående hepatitis med kolestatisk ikterus |
| Ikke kendt | Ikterus\* |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Makulopapuløst udslæt, morbilliformt eksantem, urticaria |
| Sjælden | Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Lyells syndrom, angioødem, eksfoliativ dermatitis, bulløs dermatitis**,** morbilliformt erytem, pruritus, vaginitis  |
| Meget sjælden | Udslæt og dannelse af blærer (overfølsomhedsreaktion) |
| Ikke kendt | Lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Meget sjælden | Polyartritis |
| Nyrer og urinveje | Ikke kendt | Akut nyreskade# |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ikke almindelig | Smerter†, absces ved injektionssted |
| Ikke kendt | Irritation ved injektionssted |
| Undersøgelser | Almindelig | Abnorm leverfunktionstest |

# Se pkt. 4.4.

§ Der er rapporteret sjældne tilfælde efter for hurtig intravenøs administration (se pkt. 4.2)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er endnu ikke observeret symptomer på overdosis. Hæmodialyse og peritonealdialyse er ikke effektive behandlingsmetoder til at fjerne clindamycin fra serum. Der kendes intet specifikt antidot. Clindamycin "Abcur" administreres intravenøst eller intramuskulært, hvorfor gastrisk skylning ikke er anvendelig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug; macrolider, lincosamider og streptograminer; lincosamider, ATC-kode: J01 FF01

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Clindamycin binder sig til 50S subdelen af bakterielle ribosomer på samme måde som makrolidantibiotika som f.eks. erythromycin og inhiberer de tidlige stadier i bakteriens proteinsyntese. Clindamycin har hovedsageligt en bakteriostatisk virkning, men kan i høje koncentrationer have en langsom baktericid effekt over for følsomme stammer.

Farmakodynamisk virkning

Effekten er relateret til den tidsperiode, hvor lægemiddelstofniveauet overstiger den mindste hæmmende koncentration (MIC) for patogenet.

Resistens

Resistens over for clindamycin kan skyldes følgende mekanismer:

Resistens over for stafylokokker og streptokokker baseres ofte på methylgrupper, der i stigende grad binder sig til 23S rRNA (såkaldt konstitutiv MLSB-resistens), hvorved clindamycins tilbøjelighed til at binde sig til ribosomet reduceres kraftigt.

Størstedelen af methicillin resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) fremviser den konstitutive form for MLSB-resistens og er derfor resistent over for clindamycin. Infektioner, der skyldes stafylokokker, der er resistente over for makrolider, bør ikke behandles med clindamycin, heller ikke hvis *in vitro* følsomhed er påvist, da behandling kan føre til udvælgelse af mutanter med konstitutiv MLSB-resistens.

Stammer med konstitutiv MLSB-resistens udviser fuldstændig krydsresistens for clindamycin over for lincomycin, makrolider (f.eks. azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin) samt streptogramin B.

Breakpoints

Følgende mindste hæmmende koncentrationer af følsomme og resistente bakterier blev defineret:

EUCAST Breakpoint (version 8.1, gældende fra 15.05.2018)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Breakpoints Patogen** | **Følsomme (S) ≤ mg/l** | **Resistente (R) > mg/l** |
| *Staphylococcus spp*1 | 0,25 | 0,5 |
| *Streptococcus* groups A,B,C and G1, 2 | 0,5 | 0,5 |
| *Streptococcus pneumoniae* 3 | 0,5 | 0,5 |
| Viridan-gruppe *streptococci*3 | 0,5 | 0,5 |
| Gram-negative anaerober  | 4 | 4 |
| Gram-positive anaerober | 4 | 4 |
| Corynebacterium spp. | 0,5 | 0,5 |

1 Inducerbar clindamycinresistens kan ses som en reaktion på den antagonisme, et makrolid udviser over for clindamycins virkning. Hvis dette ikke ses, indberettes det som følsomt. Hvis det ses, indberettes det som resistent, og det skal overvejes at føje denne kommentar til indberetningen: "Clindamycin kan fortsat anvendes ved kortvarig behandling af mindre alvorlige hud- og bløddelsinfektioner, eftersom det er usandsynligt, at der vil udvikles konstitutiv resistens i løbet af en sådan behandling".

2 Den kliniske betydning af inducerbar resistens over for clindamycin i kombination med behandling af svære infektion med S. pyogenes kendes ikke.

3 Inducerbar clindamycinresistens kan ses som en reaktion på den antagonisme, et makrolid udviser over for clindamycins virkning. Hvis dette ikke ses, indberettes det som følsomt. Hvis dette ikke ses, indberettes det som resistent.

Prævalensen af tilført resistens

Prævalensen af tilført resistens kan variere både geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt bør ekspertrådgivning søges, når den lokale prævalens af brugen af lægemiddelstoffet, i det mindste ved nogle typer infektioner, er tvivlsom på grund af resistens. Især ved alvorlige infektioner eller fejlslagen behandling anbefales det at indhente en mikrobiologisk diagnose med verificering af patogenet og dets følsomhed over for clindamycin.

Prævalensen af tilført resistens i Europa på basis af data fra de seneste 5 år fra nationale tyske projekter med overvågning af resistens og studier (Z.A.R.S. januar 2017).

|  |
| --- |
| **Normalt følsomme arter:** |
| **Aerobe gram-positive mikroorganismer** |
| *Actinomyces israelii°*  |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme)*Streptococcus pneumoniae*  |
| *Streptococcus pyogenes*  |
| Viridansgruppe-streptokokker*^ °* |
| **Anaerobe mikroorganismer**  |
| *Bacteroides* spp*.°* (eksl. 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, hvor erhvervet resistens kan være et problem:** |
| ***Aerobe gram-positive mikroorganismer*** |
| *Staphylococcus aureus*  |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent)+  |
| *Staphylococcus epidermidis+*  |
| *Staphylococcus haemolyticus*  |
| *Staphylococcus hominis*  |
| *Streptococcus agalactiae* |
| ***Aerobe gram-negative mikroorganismer*** |
| *Moraxella catarrhalis$*  |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Bacteroides fragilis*  |
| ***Naturligt resistente organismer*** |
| **Aerobe gram-positive mikroorganismer** |
| *Enterococcus* spp*.*  |
| *Listeria monocytogenes*  |
| **Aerobe gram-negative mikroorganismer** |
| *Escherichia coli*  |
| *Haemophilus influenzae*  |
| *Klebsiella* spp*.*  |
| *Pseudomonas aeruginosa*  |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Clostridium difficile*  |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Mycoplasma pneumoniae*  |
| *Ureaplasma urealyticum*  |

Ajourførte data var ikke til rådighed på tidspunktet for tabletternes frigivelse. Primær litteratur, generel videnskabelig litteratur og anbefalet behandling giver anledning til at antage følsomhed.

$ Naturlig følsomhed over for størstedelen af isolatorerne tyder på middel resistens.

+ Mindst en region viser en resistensgrad på mere end 50 %.

^ Samlet betegnelse for en heterogen gruppe streptokokarter. Resistensgraden kan variere alt efter, hvilke streptokokarter der forefindes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Clindamycin distribueres i høj grad intracellulært (i kropsvæsker og væv inklusive knogler). Den intracellulære koncentration er 10-50 gange højere end den ekstracellulære. Der opnås ingen signifikante koncentrationer af clindamycin i cerebrospinalvæsken, selv ved tilstedeværelse af betændte meninges. Clindamycin er 92-94 % bundet til plasmaproteiner og har god penetration i de fleste væv. Stoffet krydser placenta, men ikke en normal blod-hjerne-barriere.

Biotransformation

Størstedelen af clindamycin metaboliseres. *In vitro* forsøg viste, at clindamycin primært metaboliseres af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5, og danner clindamycinsulfoxid og en mindre metabolit N-desmethylclindamycin.

Elimination

Clindamycin udskilles også i aktiv form hovedsageligt via galde (10%) og fæces (3,6%) men til en vis grad også via urinen; den resterende mængde udskilles som biologisk inaktive metabolitter. Efter oral administration er halveringstiden ca. 2,4 timer.

Særlige populationer

*Ældre:* Farmakokinetiske forsøg hos ældre frivillige (61-79 år) og unge voksne (18-39 år) indikerer, at alder alene ikke påvirker de farmakokinetiske egenskaber af clindamycin efter intravenøs administration af clindamycinphosphat. Efter oral administration af clindamycin øges halveringstiden til ca. 4 timer (interval 3,4-5,1 timer) hos ældre sammenlignet med 3,2 timer (interval 2,1-4,2 timer) hos unge voksne. Omfanget af absorption er ikke forskelligt mellem de forskellige aldersgrupper. Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre med normal lever- og nyrefunktion.

*Nedsat nyrefunktion*:Serumhalveringstiden er let øget hos patienter med markant nedsat nyrefunktion. Hæmodialyse og peritonealdialyse er ikke effektive til at fjerne clindamycin fra serumet.

*Overvægtige pædiatriske patienter og overvægtige unge voksne*: En analyse af farmakokinetiske data hos overvægtige pædiatriske patienter i alderen 2 til under 18 år og overvægtige voksne i alderen 18 til 20 år viste, at clindamycin-clearance og distributionsvolumen, normaliseret efter total kropsvægt, er sammenlignelige uanset fedme.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Symptomer på intoksikation er nedsat aktivitet for dyrene og kramper.

Efter gentagne indgivelser af clindamycin (intramuskulært) i hunde sås forøgelse af AST og ALT, og der blev desuden dokumenteret let forhøjet levervægt uden morfologiske forandringer. Længerevarende indgivelse af clindamycin til hunde medførte skader på ventrikelslimhinden og galdeblæren.

Der blev observeret lokale reaktioner på injektionsstedet (inflammation, hæmoragi samt vævsskade) efter intramuskulær og subkutan administration; koncentrationen af den anvendte opløsning var dog meget kraftigere end den maksimale terapeutiske koncentration.

Potentiale for mutagenicitet og tumorgenicitet

*In vitro* og *in vivo* studier viste ikke tegn på clindamycins potentiale for mutagenicitet. Der har ikke været gennemført længerevarende dyrestudier af clindamycins tumorigene potentiale.

Reproduktionstoksikologi

Studier af clindamycin ved anvendelse på rotter og mus har ikke kunnet dokumentere forringelse af fertiliteten eller toksisk påvirkning af embryo/foster.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Opløsninger med clindamycinsalte har en lav pH, og der kan sandsynligvis forventes uforligelighed med alkaliske præparater eller lægemidler, der er ustabile ved lav pH. Der er rapporteret uforligelighed med: ampicillinnatrium, aminophyllin, barbiturater, calciumgluconat, ceftriaxonnatrium, ciprofloxacin, diphenylhydantoin, idarubicinhydrochlorid, magnesiumsulphat, phenytoinnatrium og ranitidinhydrochlorid. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år

Efter fortynding: 24 timer

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 25 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for overholdelse af opbevaringstiden og opbevarings­betingelserne før anvendelsen. De må normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klare ampuller af glas

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Til brug ved intravenøs infusion **skal** dette lægemiddel fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning. Koncentrationen af clindamycin må ikke overstige 18 mg/ml i infusionsopløsningen (se pkt. 4.2).

Fortynding skal finde sted under aseptiske betingelser. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abcur AB

P.O. Box 1452

251 14 Helsingborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65165

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-