

 29. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 31615

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Clindamycin "Hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder clindamycinphosphat svarende til 150 mg of clindamycin.

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

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 9 mg benzylalkohol – se pkt. 4.4.

Hver ml opløsning indeholder op til 8,6 mg natrium – se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Lægemidlet er en klar, farveløs til let gullig opløsning, fri for synlige partikler.

pH 5,5-7,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clindamycin "Hameln" er indiceret til behandling af følgende alvorlige infektioner som følge af modtagelige mikroorganismer (se pkt. 5.1) hos voksne og børn ældre end 4 uger:

- Infektioner i knogler og led;

- Kronisk sinusitis;

- Infektioner i de nederste luftveje;

- Komplicerede intraabdominale infektioner;

- Infektioner i bækkenet samt de kvindelige kønsorganer;

- Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner.

Der bør tages højde for de officielle vejledninger vedrørende korrekt brug af antibakterielle lægemidler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og børn over 12 år*

Til behandling af alvorlige infektioner 1800-2700 mg clindamycin daglig, svarende til 12-18 ml Clindamycin "Hameln" administreret i 2 til 4 lige store doser, generelt i kombination med et antibiotikum med god aktivitet mod aerobe gram-negative bakterier, især i tilfælde af:

* + - * + Intraabdominale infektioner (som f.eks. peritonitis og abdominale abscesser)
				+ Infektioner i bækkenet samt de kvindelige kønsorganer (såsom PID, endometritis, infektioner via skeden, tuboovarialabscesser, salpingitis, bækkenbetændelse)
				+ Ved mistanke om polymikrobielle lungeinfektioner (såsom aspirationspneumoni, pulmonale abscesser, nekrotiserende pneumoni og empyem).

- Til behandling af mindre alvorlige infektioner:

1200-1800 mg clindamycin daglig, svarende til 8-12 ml Clindamycin "Hameln" administreret i 3 eller 4 lige store doser.

Ved livstruende infektioner er der givet doser på op til 4800 mg/dag.

Individuelle intramuskulære doser over 600 mg clindamycin eller intravenøse infusion doser på over 1200 mg clindamycin i en enkelt infusion på en time anbefales ikke.

Alternativt kan lægemidlet administreres i form af en enkelt hurtig infusion af den første dosis efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion.

*Pædiatrisk population*

Clindamycin "Hameln" indeholder benzylalkohol og bør derfor ikke administreres til for tidligt fødte eller fuldbårne nyfødte og bør anvendes med forsigtighed til børn ældre end fire uger - se pkt. 4.4.

*Børn over 1 måned og op til 12 år*

Afhængig af sværhedsgraden af infektionen: 20-40 mg/kg/dag opdelt i tre eller fire lige store doser anbefales.

Clindamycin “Hameln” skal doseres ud fra den totale kropsvægt, uanset om patienten er adipøs eller ej (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Halveringstid, fordelingsvolumen og clearance samt absorption efter administration af clindamycinphosphat ændres ikke med stigende alder. Analyse af data fra kliniske studier har ikke påvist nogen aldersrelateret forøgelse af toksiciteten. 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 alvorlig leversygdom forlænges eliminationshalveringstiden for clindamycin. Det er generelt ikke nødvendigt med nedsat dosis, hvis Clindamycin ”Hameln” administreres hver 8. time. Plasmakoncentrationerne af clindamycin bør dog monitoreres for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Alt efter resultaterne kan denne forholdsregel gøre det nødvendigt at reducere dosis eller forøge dosisintervallerne.

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Dosis ved hæmodialyse*

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

Behandlingens varighed

Ved påvist eller endog mistanke om infektion med ß-hæmolytiske streptokokker skal behandling med clindamycin fortsættes i mindst 10 dage for at beskytte mod efterfølgende reumatisk feber eller glomerulonefritis.

Clindamycin “Hameln” bør ikke anvendes i mere end en uge til børn under 3 år, da der er risiko for ophobning af benzylalkohol (se pkt. 4.4).

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).

Lægemidlet skal inspiceres visuelt før brug og også efter fortynding. Produktet må ikke anvendes, hvis det indeholder partikler, eller hvis opløsningen er stærkt misfarvet.

Kun klare opløsninger uden synlige partikler må anvendes.

*Intravenøs infusion*

Til brug via intravenøs infusion **skal** dette lægemiddel fortyndes. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. 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.

Dosis Solvent Minimumsinfusionstid

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

*Intramuskulær injektion*

Til brug via intramuskulær injektion bør dette lægemiddel anvendes ufortyndet. Individuelle intramuskulære doser på over 600 mg clindamycin anbefales ikke.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for clindamycin, lincomycin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Alvorlige kutane bivirkninger*

Der er set alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder lægemiddelinduceret hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kendt som Lyells syndrom) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, hos patienter i behandling med clindamycin.

Ved ordinationen skal patienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og overvåges nøje. Hvis der opstår tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner, skal clindamycin seponeres straks, og alternativ behandling bør overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion som DRESS, SJS, TEN eller AGEP med brug af clindamycin, må behandling med clindamycin ikke genstartes hos denne patient på noget tidspunkt (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.

*Overfølsomhed*

Alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme selv efter første administration. I så tilfælde seponeres behandling med Clindamycin "Hameln" straks, og der bør iværksættes almindelige nødprocedurer.

*Akut nyreskade*

Akut nyreskade, herunder akut nyresvigt, er rapporteret i få tilfælde. Hos patienter, der lider af eksisterende renal dysfunktion eller tager nefrotoksiske lægemidler på samme tid, bør overvågning af nyrefunktionen overvejes (se pkt. 4.8).

*Gastrointestinale lidelser*

Udvikling af Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle midler, herunder clindamycin. Det kan variere fra mild til fatal kolitis. Behandling med antibiotika ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket fører til overvækst af Clostridioides difficile. Tilfælde af kolitis er rapporteret under eller endog to eller tre uger efter administration af clindamycin. Sygdommen er tilbøjelig til at have et mere alvorligt forløb hos ældre personer eller patienter, der er svækkede.

*Clostridioides difficile* producerer toksinerne A og B, der bidrager til udvikling af (CDAD) og er en primær årsag til "antibiotika-associeret kolitis".

Hypervirulente stammer af *Clostridioides difficile* er associeret med højere morbiditet og mortalitet, eftersom denne type infektioner kan være resistente over for behandling med antibiotika og kan nødvendiggøre kolektomi.

Det er vigtigt at overveje diagnosen CDAD hos patienter, som får diarré efter administration af antibakterielle midler. Dette kan udvikle sig til kolitis, inklusive pseudomembranøs kolitis (se pkt. 4.8), som kan være fra mild til dødelig kolitis.

I så tilfælde skal der optages en omhyggelig anamnese, eftersom CDAD kan forekomme op til 2 måneder efter behandling med antibiotika.

Hvis der er mistanke om eller bekræftet antibiotika-associeret diarré eller antibiotika-associeret kolitis, skal igangværende behandling med antibakterielle midler, herunder clindamycin, afbrydes, og passende terapeutiske tiltag bør omgående udføres. Der skal udvises forsigtighed, når Clindamycin “Hameln” ordineres til personer med gastrointestinale sygdomme i anamnesen, især kolitis.

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

*Meningitis*

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

*Overvågning*

Hos patienter, som er i langvarig behandling (mere end 10 dage), skal hæmogrammet samt lever- og nyrefunktionen overvåges regelmæssigt.

*Superinfektion og overvækst*

Langvarig og gentagen administration af Clindamycin “Hameln” kan føre til superinfektioner og/eller kolonisering med resistente patogener eller gærsvampe på hud og slimhinder.

*Krydsallergi*

Under visse omstændigheder kan clindamycinbehandling være en alternativ form for behandling hos patienter med penicillinallergi (penicillinoverfølsomhed). Der har ikke været nogen rapporter om krydsallergi mellem clindamycin og penicillin, og ud fra de strukturelle forskelle mellem stofferne forventes det ikke. Der er imidlertid oplysninger om enkelte tilfælde af anafylaksi (overfølsomhed) over for clindamycin hos personer med en eksisterende penicillinallergi. Dette skal tages i betragtning under clindamycinbehandling hos patienter med penicillinallergi.

Hurtig intravenøs injektion kan have en alvorlig virkning på hjertet (se pkt. 4.8) og skal undgås.

*Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 9 mg/ml benzylalkohol som konserveringsmiddel. Intravenøs administration af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos pædiatriske patienter, inklusive nyfødte, der er kendetegnet ved depression i centralnervesystemet, metabolisk acidose, gispende åndedræt, kardiovaskulært svigt og hæmatologiske anomalier ("gasping syndrome"). Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt.

For tidligt fødte og børn med lav fødselsvægt kan have større sandsynlighed for at udvikle toksicitet. Derfor bør lægemidlet ikke gives til nyfødte babyer (op til 4 uger gamle), medmindre dette anses for at være strengt nødvendigt.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

På grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose) på grund af benzoesyre (en metabolit af benzylalkohol) bør dette produkt ikke anvendes i mere end en uge til små børn (under 3 år). Store mængder benzylalkohol kan akkumuleres i kroppen og forårsage bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose"). Dette bør overvejes hos gravide og ammende kvinder.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun, hvis det er nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nyrefunktion, på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder maksimalt 8,6 mg natrium pr. 1 ml opløsning.

2 ml: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 2 ml ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4 ml: Dette lægemiddel indeholder op til 34,4 mg natrium pr. 4 ml ampul, svarende til 1,7 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

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

Neuromuskulære blokerende egenskaber

På grund af dets neuromuskulære blokerende egenskaber kan clindamycin forstærke effekten af muskelafslappende lægemidler. Som resultat heraf kan der opstå uventede livstruende hændelser under operationer. Clindamycin "Hameln" bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der får disse lægemidler.

Vitamin K-antagonister

Forhøjede koagulationstests (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 følges tæt hos patienter, der er i behandling med vitamin K-antagonister.

Erythromycinantagonisme

Der er påvist antagonisme mellem clindamycin og erythromycin *in vitro*. På grund af de potentielle kliniske konsekvenser af denne antagonistiske virkning bør samtidig anvendelse af de to antibiotika så vidt muligt undgås.

Krydsresistens (se pkt. 5.1)

Der er krydsresistens mellem clindamycin og erythromycin.

Der er krydsresistens mellem patogener og clindamycin og lincomycin.

CYP3A4 og CYP3A5 induktorer og inhibitorer

Clindamycin metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5 til den primære metabolit clindamycinsulfoxid og den sekundære metabolit N-desmethylclindamycin. CYP3A4- og CYP3A5-inhibitorerne kan derfor øge plasmakoncentrationen af clindamycin. Kraftige CYP3A4-inhibitorer er for eksempel itraconazol, voriconazol, clarithromycin, ritonavir og cobicistat. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis clindamycin anvendes sammen med kraftige CYP3A4-inhibitorer. Induktorer af disse enzymer kan øge clearance af clindamycin og således medføre reducerede plasmakoncentrationer. I et prospektivt studie med clindamycin indtaget oralt 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 såsom rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital.

*In vitro*-studier indikerer, at clindamycin ikke inhiberer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Derfor er væsentlige kliniske interaktioner mellem clindamycin og samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer, usandsynlige. Ud fra *in vitro-*data kan oralt administreret clindamycin potentielt inhibere intestinalt CYP3A4, men klinisk relevante virkninger af parenteralt administreret clindamycin på samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, er usandsynlige.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Reproduktionsstudier af den orale og subkutane toksicitet hos rotter og kaniner viste ikke tegn på nedsat fertilitet eller fosterskader grundet brug af clindamycin, undtagen ved doser, der medførte maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Dyrereproduktionsstudier kan ikke altid forudsige reaktioner hos mennesker.

Clindamycin passerer placenta hos mennesker. Efter flere doser er koncentrationen i fostervandet ca. 30 % af moderens blodkoncentration.

I kliniske studier har systemisk administration af clindamycin til gravide kvinder i andet og tredje trimester ikke været forbundet med en øget forekomst af medfødte abnormiteter. Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder i første trimester.

Clindamycin bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt.

Clindamycin “Hameln” indeholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Benzylalkohol kan passere placenta (se pkt. 4.4.)

Amning

Clindamycin overføres til human modermælk. På grund af den potentielle risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn som følge af eksponering for clindamycin via modermælken, og den yderligere risiko for akkumulering af benzylalkohol og dets toksicitet (metabolisk acidose), bør Clindamycin "Hameln" ikke gives til ammende kvinder, medmindre det er strengt nødvendigt (se pkt. 4.4).

Clindamycin kan påvirke et spædbarns mave-tarm-flora og forårsage diarré, gærsvampkolonisering af slimhinder (candidiasis) eller sjældent tilstedeværelse af blod i afføringen, hvilket indikerer mulig antibiotika-associeret kolitis, eller kan forårsage sensibilisering. Hvis intravenøs behandling af en ammende mor med clindamycin er nødvendig, bør alternativ behandling overvejes i overensstemmelse med de officielle vejledninger vedrørende korrekt brug af antibakterielle lægemidler. Hvis behandling med clindamycin er nødvendig, bør spædbarnet overvåges tæt med hensyn til potentiel udvikling af diarré.

Clindamycin “Hameln” indeholder benzylalkohol som konserveringsmiddel (se pkt. 4.4).

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 humane fertilitet.

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

Clindamycin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der har imidlertid været rapporter om uønskede virkninger som svimmelhed, døsighed og hovedpine, som kan hæmme evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra klinisk erfaring og overvågning efter markedsføring opdelt efter systemorganklasse og hyppighed.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Antibiotika-associeret pseudomem-branøs kolitis\*# |  |  |   | *Clostridioides difficile*-kolitis, vaginale infektioner\*  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Granulocytopeni |  |  | Agranulocytose\*, neutropeni\*, trombocytopeni\*, leukopeni\*, eosinofili |
| **Immun­systemet** |  |  |  | Lægemiddel-induceret feber, overfølsomheds­reaktioner over for benzyl­alkohol (“gasping syndrome") | Anafylaktisk reaktion\*, # | Anafylaktisk shock\*, anafylaktoide reaktioner, overfølsomhed\* |
| **Nervesystemet** |  |  | Dysgeusi, neuromus-kulær blokade |  |  | Døsighed, svimmelhed, hovedpine, parosmi |
| **Hjerte** |  |  | Hjerte- og åndedræts-stop§ \* |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Tromboflebit | Hypotension§ |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré, abdominal-smerter, opkastning og kvalme | Stomatitis |  |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Forbigående hepatitis med kolestatisk ikterus | Ikterus\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | Makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt\*, urticaria |  | Toksisk epidermal nekrolyse (TEN\*: også kendt som Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom (SJS\*), angioødem, eksfoliativ dermatitis, bulløs dermatitis\*, morbilliformt erytem, pruritus, vaginitis | Udslæt og dannelse af blærer (overføl-somheds- reaktion) | Lægemiddelindu¬ceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS\*), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP\*) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  | polyartritis |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på** **administra­tionsstedet** |  |  | Smerter, abscesdan-nelse på injektionsstedet |  |  | Irritiation på injektionsstedet |
| **Undersøgelser** |  | Abnorm leverfunktions-test |  |  |  |  |

\* Bivirkning identificeret efter markedsføring

# Se pkt. 4.4

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

*Bivirkninger forbundet med benzylalkohol*

Forskellige alvorlige bivirkninger såsom vejrtrækningsproblemer (dvs. "gasping syndrome") med dødelig udgang hos nyfødte, risiko for akkumulering og toksicitet med metabolisk acidose hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion og hos gravide og ammende kvinder har været forbundet med intravenøs administration af benzylalkohol (se pkt. 4.4).

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

**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 administreres intravenøst, hvorfor gastrisk skylning ikke er anvendelig.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: J 01 FF 01. Antibakterielle midler til systemisk brug, lincosamider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Selvom clindamycinphosphat er inaktivt *in vitro*, omdannes stoffet ved hurtig *in vivo* hydrolyse til det antibakterielt aktive clindamycin.

Clindamycin binder sig til 50S-subdelen af bakterielle ribosomer på samme måde som for makrolider såsom erythromycin og inhiberer 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 forholdet mellem arealet under koncentration-tid-kurven for ubundet antibiotikum og den mindste hæmmende koncentration (MIC) for patogenet.

Resistensmekanisme(r)

Resistens over for clindamycin kan skyldes følgende mekanismer:

Resistens over for stafylokokker og streptokokker er ofte baseret 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) udviser den konstitutive form for MLSB-resistens og er derfor resistent over for clindamycin. Infektioner, der skyldes stafylokokker, som 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 og spiramycin) samt streptogramin B.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for clindamycin og er anført her:

[www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\_en.xlsx](http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Prævalensen af erhvervet resistens

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere både geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især 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. 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 erhvervet 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. april 2023).

|  |
| --- |
| **Almindeligvis følsomme arter**  |
| ***Aerobe gram-positive mikroorganismer***  |
| *Actinomyces israelii°*  |
| *Gardnerella vaginalis* |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme)  |
| *Streptococcus pneumoniae*  |
| *Streptococcus pyogenes*≈ |
| Viridansgruppe-streptokokker^ °  |
| ***Anaerobe mikroorganismer***  |
| *Bacteroides spp.* (eksl. *B. fragilis*) *Clostridium perfringens °*  |
| *Fusobacterium necrophorum°* *Peptoniphilus spp.°*  |
| *Peptostreptococcus spp.°*  |
| *Cutibacterium acnes°*  |
| *Propionibacterium* spp*. °*  |
| *Veillonella spp.°*  |
| ***Andre mikroorganismer***  |
| *Chlamydia trachomatis°*  |
| *Chlamydophila pneumoniae°*  |
| *Mycoplasma hominis°*  |
| **Arter, for hvilke erhvervet resistens kan blive et problem**  |
| ***Aerobe gram-positive mikroorganismer***  |
| *Staphylococcus aureus*  |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent)  |
| *Staphylococcus epidermidis#*  |
| *Staphylococcus haemolyticus*  |
| *Staphylococcus hominis*  |
| *Streptococcus agalactiae*  |
| ***Anaerobe mikroorganismer***  |
| *Bacteroides fragilis*  |

 **Naturligt resistente arter**

|  |
| --- |
| ***Aerobe gram-positive mikroorganismer***  |
| *Enterococcus spp.*  |
| *Listeria monocytogenes*  |
| ***Aerobe gram-negative mikroorganismer***  |
| *Escherichia coli*  |
| *Haemophilus influenzae*  |
| *Klebsiella spp.*  |
| *Pseudomonas aeruginosa*  |
| ***Anaerobe mikroorganismer***  |
| *Clostridioides difficile*  |
| ***Andre mikroorganismer***  |
| *Mycoplasma pneumoniae*  |
| *Ureaplasma urealyticum*  |

*°* Ajourførte data var ikke til rådighed, da tabellerne blev frigivet. Primær litteratur, generel videnskabelig litteratur og anbefalet behandling giver anledning til at antage følsomhed.

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

# På intensivafdelinger er resistensgraden ≥ 50 %.

≈ Mindst en region viser en resistensgrad på mere end 10 %.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Clindamycinphosphat er en vandopløselig ester til parenteral anvendelse. Når den gives parenteralt, hydrolyseres den biologisk inaktive ester af clindamycinphosphat til clindamycin. Derefter forefindes clindamycin i kroppen som en fri base (aktiv form). Esterne bør anses for at være prodrugs. Efter intravenøs administration af 300 mg er middelserumkoncentrationerne efter en time ca. 4-6 μg/ml. Efter intramuskulær injektion af 300 mg er maksimumserumniveauerne efter 3 timer ca. 6 μg/ml.

Fordeling

Bindingsgraden for clindamycin til plasmaproteiner er koncentrationsafhængig og ligger inden for det behandlingsmæssige interval på 40-94 %.

Clindamycin fordeler sig nemt i væv, passerer placentabarrieren og trænger ud i brystmælken. Også selvom der er inflammation af meninges, er diffusion ind i subaraknoidalrummet utilstrækkelig.

Der opnås høje koncentrationer i knoglevæv, synovialvæsken, pleuravæsken, ekspektorationer og pus.

Der er indberettet følgende samtidigt forekommende serumkoncentrationer af det aktive stof: i knoglevæv 40 % (20-75 %), i synovialvæske 50 %, i peritonealvæske 50 %, i pleuravæske 50-90 %, i ekspektorationer 30-75 % samt i pus 30 %.

Biotransformation

Clindamycin metaboliseres primært i leveren.

*In vitro-*studier med humane lever- og intestinalmikrosomer viste, at clindamycin primært oxideres af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5, som danner clindamycinsulfoxid og en sekundær metabolit, N-desmethylclindamycin.

Serum-halveringstiden for clindamycin er ca. 3 timer for voksne og ca. 2 timer for børn. Ved nedsat nyrefunktion og moderat til svært nedsat leverfunktion forlænges halveringstiden.

Visse metabolitter er mikrobiologisk aktive (N-demethyl og sulfoxid). Lægemidler, der fungerer som enzyminduktorer i leveren, forkorter middelretentionstiden for clindamycin i kroppen.

Elimination

Clindamycin elimineres via fæces med 2/3 og via urinen med 1/3 af dosis. Mindre end 10 % af dosis udskilles uændret i urinen.

Clindamycin kan ikke dialyseres.

Adipøse pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år og adipøse voksne i alderen 18 til 20 år

En analyse af farmakokinetiske data hos pædiatriske patienter (2 til 18 år) og unge voksne (18 til 20 år) viste, at clindamycins clearance og fordelingsvolumen er sammenlignelig mellem adipøse og ikke-adipøse patienter, når den normaliseres til samlet kropsvægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Langtidsdyrestudier af karcinogenicitet er ikke udført.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Benzylalkohol (E1519)

Dinatriumedetat

Natriumumhydroxid (pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Clindamycin må ikke blandes med ampicillin, phenytoinnatrium, barbiturater, aminophyllin, calciumgluconat,ceftriaxonnatrium, ciprofloxacin, diphenylhydantoin, idarubicinhydrochlorid, magnesiumsulat og ranitidinhydrochlorid i en injektion.

Dette lægemiddel skal administreres separat.

Opløsninger af clindamycinsalte har lav pH og med rimelighed forventes at være uforenelige med alkaliske præparater eller med lægemidler, der er ustabile ved lav pH.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler undtagen dem, der er anført i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

*Uåbnet ampul:* 2 år.

*Åbnet ampul:* Produktet skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.

*Fortyndet opløsning*

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid opløsning, 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning eller Ringer-laktat i 48 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, når det er fortyndet, anvendes omgående. Hvis det fortyndede produkt ikke anvendes omgående, er opbevaringstiden og betingelserne under opbevaring brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløs, neutral 2 ml eller 5 ml type I-glasampul med 2 ml eller 4 ml opløsning.

Pakningsstørrelser

2 ml: 5, 10 og 100 ampuller.

4 ml: 5, 10 og 100 ampuller.

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 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning eller Ringer-laktat. Koncentrationen af clindamycin må ikke overstige 18 mg/ml.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug og også efter fortynding. Kun klare opløsninger, som er fri for partikler, må anvendes.

Kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 62647

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

 10. maj 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. januar 2025