

 8. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clindamycin ”Navamedic”, infusionsvæske, opløsning**

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

31203

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clindamycin ”Navamedic”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

300 mg infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 6 mg clindamycin som clindamycinphosphat.

Hver pose med 50 ml opløsning indeholder 300 mg clindamycin.

600 mg infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 12 mg clindamycin som clindamycinphosphat.

Hver pose med 50 ml opløsning indeholder 600 mg clindamycin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 50 ml pose indeholder 5,674 mg natrium (0,247 mmol) og 2,5 g glucose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning.

pH = 5,5-7,0.

Osmolalitet

300 mg infusionsvæske, opløsning = 268 til 308 mosmol/kg

600 mg infusionsvæske, opløsning = 299 til 339 mosmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clindamycin 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 administration**

**Dosering**

Clindamycin infusionsvæske, opløsning er en opløsning, der ikke kræver yderligere fortynding.

Voksne og børn over 12 år samt ældre

- Til behandling af alvorlige infektioner den sædvanlige daglige dosis (såsom intraabdominale infektioner, bækkenet hos kvinder og andre alvorlige infektioner):

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

* Til behandling af mindre komplicerede infektioner:

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

Den maksimale daglige dosis for voksne og børn over 12 år samt ældre er 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

Clindamycin ”Navamedic” produceres som en brugsklar opløsning til infusion i 50 ml poser og er ikke egnet til børn. Det anbefales ikke derfor at bruge clindamycin 150 mg/ml i opløsning til infusion i ampuller til børn.

Ældre patienter

Med alderen ændres halveringstid, fordelingvolumen og clearance samt absorbering dog ikke efter administration af clindamycinphosphat. 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.

Patienter med nedsat leverfunktion

For patienter med en moderat til svær leversygdom forlænges eliminationshalveringstiden for clindamycin. Det er generelt ikke nødvendigt med nedsat dosis, hvis Clindamycin ”Navamedic” administreres hver 8. time. Plasmakoncentrationerne i 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.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ved nyresygdomme forlænges elimineringshalveringstiden. 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 svært nedsat nyrefunktion eller anuria. 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**

Intravenøs infusion.

Clindamycin ”Navamedic” indgives intravenøst (IV) og bør infunderes i løbet af mindst 10-60 minutter. Koncentrationen af clindamycinopløsningen til infusion svarer til 6 mg/ml eller 12 mg/ml.

Lægemidlet skal efterses før brug. Brug ikke Clindamycin ”Navamedic”, hvis der ses partikler, eller opløsningen er stærkt misfarvet.

Kun klare opløsninger uden synlige partikler bør anvendes.

**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**

Clindamycin må kun bruges til behandling af alvorlige eller livstruende infektioner. Når det overvejes at bruge Clindamycin ”Navamedic”, bør lægen tage højde for infektionstypen og den iboende risiko for diarré, eftersom der er indberettet tilfælde af kolitis under eller endog 2-3 uger efter administration af Clindamycin ”Navamedic”. 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), Steven-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN, Lyells syndrom) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) hos patienter, der behandles med clindamycin. Hvis overfølsomhedsreaktioner eller alvorlige hududslæt forekommer, 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.

Allergiske reaktioner kan forekomme selv efter første behandling. I så tilfælde seponeres behandling med Clindamycin ”Navamedic” 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 enkelte gange indberettet tilfælde af 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 ”Navamedic” kan medføre en superinfektion og/eller kolonisering med resistente patogener eller gær 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.

Kolitis

Udvikling af *Clostridium 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 *Clostridium difficile*.

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

Hypervirulente stammer af *Clostridium difficile* associeres 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.

I så tilfælde skal der optage 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.

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

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

Clindamycin ”Navamedic” 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. Som følge af formuleringen af Clindamycin ”Navamedic” anbefales det ikke at give lægemidlet til børn under 12 år.

Vigtig information om nogle hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,5 g glucose pr. pose. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 50 ml volume, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

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

K-vitamin antagonister

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

Der er krydsresistens for patogener over for clindamycin og lincomycin.

Clindamycin har vist sig at have neuromuskulært blokerende egenskaber, hvilket kan øge virkningen af andre midler med neuromuskulært blokerende egenskaber. Det bør derfor bruges med forsigtighed til patienter, der får disse midler.

Clindamycin metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5 til den primære metabolit clindamycinsulfoxid og sekundære metabolit N‑desmethylclindamycin. Inhibitorerne 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 oral 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 samtidigt indgivne lægemidler, der 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Reproduktionsstudier om 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 maternal toksicitet. Dyrereproduktionsstudier er ikke altid prædikative for menneskelige reaktioner.

Et stort studie om 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 ingen tilstrækkelige data vedrørende sikkerheden ved clindamycin under graviditet.

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

Amning

Mundtligt og parenteralt administreret clindamycin er blevet fundet i modermælken i intervaller fra <0.50 til 3.8 μg/ml. Clindamycin kan potentielt forårsage bivirkninger - med indvirkning på tarmfloraen hos det ammende spædbarn, såsom diarré, blodig afføring eller udslæt. Systemisk administreret clindamycin anbefales ikke i ammeperioden, og der skal tages stilling til enten at afbryde amningen eller vælge en anden behandlingsmulighed. De udviklings- og sundhedssmæssige fordele ved amning bør vurderes sammen med moderens kliniske behov for clindamycin.

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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Clindamycin 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**

Nedenstående tabel viser de bivirkninger, der er påvist gennem erfaringer fra kliniske forsøg og overvågning efter markedsføring opdelt efter organsystemklasse og frekvens.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

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) og 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.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Organ-systemklasse | **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 pseudomembra­nøs kolitis\*# |   |   |   | *clostridium difficile* colitis\*,vaginal infektion\* |
| **Blod og lymfesystem** |  | Agranulocyto­se\*, leukopeni, neutropeni\*, trombocytope­ni\*, eosinofili |  |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |   |  | Lægemiddelin­duceret feber | anafylaktisk reaktion\*# | anafylaktoidereaktioner, anafylaktisk shock\*, overfølsomhed\* |
| **Nervesystemet** |  |  | dysgeusia, neuromusku­lær blokade |   |   | hovedpine, søvnighed, svimmelhed |
| **Hjerte** |  |  | hjerte- og åndedræts­stop § |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | tromboflebit | Hypotension § |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | diarré, abdominalsmer­ter, kvalme og opkastning |  |  |   |  |  |
| **Lever- og galdeveje** |  |  |   |   | forbigående hepatitis med kolestatisk ikterus | ikterus\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | makulopapuløst udslæt, morbilliformt eksantem\*, urticaria |  | toksisk epidermal nekrolyse (TEN)\*, Stevens-Johnson's syndrom (SJS)\*, Lyell's syndrom, angioødem, eksfoliativ dermatitis\*, vesikulo-bulløs dermatitis\***,** morbilliformt erytem, pruritus, vaginitis  | udslæt og dannelse af blærer (overføl- somheds- reaktion) | Lægemiddelindu­ceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)\* |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |  |  |  |  | polyartritis |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på** **administrationsstedet** |  |  | smerter, abscesdan­nelse efter i.v. injektion |  |  | lokalirritation efter i.m. injektion\* |
| **Undersøgelser** |  | abnorm leverfunktions­test |  |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  |  | Akut nyreskade# |

# Se pkt. 4.4.

\* Bivirkninger, der er fundet efter markedsføringen

§ Der er indberettet sjældne tilfælde efter for hurtig intravenøs administration (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 ”Navamedic” administreres intravenøst, hvorfor gastrisk skylning ikke er anvendelig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, macrolider, lincosamider og streptograminer; lincosamider, ATC-kode: J01FF01.

Virkningsmekanisme

Clindamycin binder sig til 50S subdelen af bakterielle ribosomer på samme måde som for 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. 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*.°* *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.

+ Minst 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**

Absorption

Der skal kun skelnes mellem de clindamycinderivater, der er anvendt frem til tidspunktet for absorption og deling af esterne. Derefter forefindes clindamycin kun i kroppen som en fri base (aktiv form). Esterne bør anses for at være pro-farmakoner.

Clindamycinphosphat er en vandopløselig ester til parenteral anvendelse. Efter intravenøs indgivelse af 300 mg er middel serumkoncentrationerne efter 1 time ca. 4-6 µg/ml.

Fordeling

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

Clindamycin fordeler sig villigt i væv, passer 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 sfof: i knoglevæv 40 % (20-75 %), i synovialvæske 50 %, i peritoneal væske 50 %, i pleuravæske 50-90 %, i ekspektorationer 30-75 % samt i pus 30 %.

Biotransformation

Clindamycin metaboliseres, sandsynligvis i leveren.

*In vitro* forsøg med human 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). Medicinalprodukter, der fungerer som enzyminducerende stoffer i leveren, forkorter middel retentionstiden 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.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Symptomer på intoksikation er nedsat aktivitet for dyrene og kramper.

Efter gentagen indgivelse 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 gastrisk mucosa 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**

Glucosemonohydrat

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Der er indberettet inkompatibilitet med

Ampicillinnatrium, aminophyllin, barbiturater, calciumgluconat, ceftriaxonnatrium, ciprofloxacin, diphenylhydantoin, idarubicinhydrochlorid, magnesiumsulfat, phenytoinnatrium og ranitidinhydrochlorid.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml klar polyolefinpose med to polyolefine slangeåbninger og en drejelås (af polyolefine materialer), indeholdende 50 ml steril opløsning.

Pakningsstørrelser: 10 og 24 poser, i folieyderposer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Skal anvendes straks efter åbning af posen.

Ubrugt opløsning skal bortskaffes umiddelbart efter brug.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Navamedic ASA

Postboks 2044 Vika

0125 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

300 mg: 61186

600 mg: 61187

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. august 2023