

Klindamycin Ebb (Parallellimporterat)

R EF

Ebb Medical AB

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml

Inga avvikelser.

Antibiotikum

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiv substans:

Klindamycin

ATC-kod:

J01FF01

Läkemedel från Ebb Medical AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Dalacin® injektionsvätska, lösning 150 mg/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-02-28.

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Dalacin®, Pfizer, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Klindamycin Ebb, Ebb Medical AB.

Indikationer

Intra-abdominella infektioner.

Allvarliga infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Vid följande indikationer bör Dalacin förbehållas patienter överkänsliga mot betalaktamantibiotika eller där dessa är olämpliga av andra skäl:

Hud- och mjukdelsinfektioner, inklusive recidiverande hidroadenit.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, linkomycin eller mot något hjälpämne.

Dosering

Dosering

Vuxna: Intramuskulärt: 300 mg (2 ml) 3 gånger dagligen. Intravenös infusion: 600 mg (4 ml) 3 gånger dagligen. Vid mycket allvarliga infektioner kan dessa doser behöva ökas.

Pediatrisk population

Barn: Intramuskulärt: 15-25 mg/kg och dygn uppdelat på 3 doser. Intravenös infusion: 25-40 mg/kg och dygn uppdelat på

3 doser (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringsätt

Klindamycin får inte injiceras intravenöst utspädd som en bolusdos, spädningsschema för klindamycin finns angivet under avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Infusionstid:

Infusionshastigheten får inte överstiga 30 mg/minut. De vanligaste infusionshastigheterna anges nedan:

<i>Dos</i>	<i>Infusionstid minst</i>
300 mg (2 ml)	10 min
600 mg (4 ml)	20 min
900 mg (6 ml)	30 min
1200 mg (8 ml)	40 min

Administrering av mer än 1200 mg i en enskild infusion på en timme rekommenderas ej.

Infusionshastighet:

<i>För att upprätthålla serumnivåer över</i>	<i>Snabb infusionshastighet</i>	<i>Underhållsinfusionshastighet</i>
4 mikrogram/ml	10 mg/min i 30 min	0,75 mg/min
5 mikrogram/ml	15 mg/min i 30 min	1,00 mg/min
6 mikrogram/ml	20 mg/min i 30 min	1,25 mg/min

Vid behandling av intra-abdominella infektioner bör Dalacin ges i kombination med antibiotika med effekt på gramnegativa aeroba bakterier.

Behandlingskontroll: Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionstester utföras och blodbilden följas. Om diarré inträffar under behandling bör preparatet sättas ut. Om snabb förbättring inte sker bör undersökning avseende *Clostridiumdifficile* utföras.

Varningar och försiktighet

Klindamycinfosfat injektionsvätska innehåller bensylalkohol (9,45 mg/ml). Bensylalkohol har rapporterats vara associerat med fatalt "gaspig syndrome" hos prematura barn.

Bensylalkohol kan orsaka toxiska reaktioner och anafylaktoida reaktioner hos nyfödda och barn upp till 3 års ålder. Vilken mängd bensylalkohol som orsakar toxicitet är inte känd.

Läkemedel som innehåller bensylalkohol ska inte användas till för tidigt födda eller fullgångna nyfödda om det inte är absolut nödvändigt.

Allvarliga fall av överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin. Om överkänslighet eller allvarlig hudreaktion uppkommer ska klindamycin sättas ut och adekvat behandling initieras (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).

Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*. Detta har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. *Clostridium difficile* producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) och är den primära orsaken till "antibiotika-associerad kolit".

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Den kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt Biverkningar), som kan variera från lindrig till livshotande kolit. Om antibiotika-associerad diarré eller antibiotika-associerad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Äldre, sjukhusvårdade och patienter med underliggande sjukdomar drabbas i högre utsträckning än andra. Patienter ska alltid informeras om risken för infektion med *Clostridium difficile* i samband med behandling med klindamycin och även uppmanas att kontakta behandlande läkare om diarré uppstår. Observera att diarré och pseudomembranös kolit kan uppträda lång tid (> 1 månad) efter att klindamycinbehandlingen avslutats.

Klindamycin diffunderar inte ut i cerebrospinalvätskan och ska därför inte användas vid behandling av hjärnhinneinflammation.

Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionstester utföras.

Användning av klindamycinfosfat kan orsaka överväxt av organismer som ej är känsliga för klindamycin, särskilt jästsvamp.

Dalacin injektionsvätska får ej injiceras intravenöst utspädd som en bolusdos p.g.a risk för hypotension och hjärtstopp, utan ska infunderas under minst 10-60 minuter (vuxna) enligt anvisningar i avsnitt Dosering och avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Antagonism (inducerbar resistens) har påvisats *in vitro* mellan klindamycin och erytromycin, mera specifikt för vissa makrolid-resistenta bakterieisolat. På grund av möjlig klinisk signifikans av denna interaktion, ska dessa två läkemedel inte ges samtidigt.

Klindamycin som administreras via injektion har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra muskelavslappande medel. Dalacin ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana preparat.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till den huvudsakliga metaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A-hämmare är itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet bör iakttas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket ger sänkta plasmakoncentrationer. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin sågs ca 80 % lägre dalvärde av klindamycin om det gavs tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4. I närvaro av starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt.

In vitro-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla effekter av klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymen är därför osannolika.

Baserat på *in vitro*-data kan klindamycin vid oral administrering hämma CYP3A4 i tarmen, men kliniskt betydelsefulla effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

Vitamin K-antagonister:

Förhöjda mätresultat vid koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med klindamycin tillsammans med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför bör mätresultat från koagulationstester följas noga hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Graviditet

Kategori III.

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekter på människa.

Klindamycin passerar över placentan hos människa. Efter upprepade doser av läkemedlet, motsvarade koncentrationen av klindamycin i fostervattnet ungefär 30 % av moderns blodkoncentration.

Bensylalkohol kan passera över placentan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I kliniska prövningar på gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av kongenitala missbildningar. Det finns inga tillämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Dalacin injektionsvätska ska endast användas på gravida kvinnor om ett klart behov föreligger.

Amning

Grupp B:1.

Klindamycin utsöndras i bröstmjolk i olika koncentrationer i intervallet <0,5-3,8 µg/ml. Eftersom klindamycin kan orsaka allvarliga biverkningar i tarmfloran hos barn som ammas, såsom diarré, blod i

avföringen eller hudutslag, rekommenderas inte användning av systemiskt administrerat klindamycin vid amning och ett beslut ska tas om amning ska avbrytas eller om ett annat behandlingsalternativ ska väljas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning ska övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

Trafik

Klindamycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningar som identifierats under övervakning efter marknadsintroduktion visas i kursiv stil.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	<i>Pseudomembranös kolit (se avsnitt Varningar och försiktighet)</i>		<i>Clostridium difficile-kolit (se avsnitt Varningar och försiktighet)</i> <i>Vaginal infektion</i>
Blodet och lymfsystemet			<i>Agranulocytos</i> <i>Neutropeni</i> <i>Trombocytopeni</i> <i>Leukopeni</i> <i>Eosinofili</i>
Immunsystemet			<i>Anafylaktisk chock</i> <i>Anafylaktoid reaktion</i> <i>Anafylaktisk reaktion</i> <i>Överkänslighet</i>
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi (förändrad smak)	
Hjärtat		Hjärt- och andningsstillestånd*	
Blodkärl	Tromboflebit	Hypotoni*	
Magtarmkanalen		Diarré, Illamående	Buksmärta Kräkningar
Lever och gallvägar			<i>Gulsot</i>
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulösa utslag	Erythema multiforme Klåda Urtikaria	<i>Toxisk epidermal nekrolys</i> <i>Stevens-Johnsons syndrom</i>

			Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Angioödem Exfoliativ dermatit Vesikulös dermatit, Bullös dermatit Morbilliformt utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta Abscess på injektionsstället	Irritation på injektionsstället

* har setts vid snabb injektion.

Svampinfektioner i munhåla och underliv kan förekomma.

Överdoser

Låg akut toxicitet men begränsad erfarenhet av överdosering. Symtom från överdosering är illamående, kräkningar, diarré. Allergiska reaktioner kan förekomma.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriell proteinsyntes. Det binder till ribosomernas 50S-subenhet och påverkar både ribosomformeringen och translationsprocessen. Klindamycin är främst bakteriostatiskt men kan även ha bakteriedödande effekt beroende på bakteriernas känslighet och tillväxtförhållanden. Klindamycinhydroklorid är aktivt både *in vitro* och *in vivo*. Klindamycinfosfat och klindamycinpalmitat är inaktiva *in vitro* men hydrolyseras snabbt *in vivo* till den aktiva basen.

Förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Den antibakteriella effekten av klindamycin är i huvudsak beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen (%T>MIC). Plasmanivåerna översteg MIC för de flesta mikroorganismer där klindamycin är indicerat i minst 6 timmar efter administrering av normalt rekommenderad dos.

Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala tarmfloran och kan ge upphov till överväxt av clostridier. Studier indikerar att ett toxin producerat av *Clostridium difficile* är en primär orsak till antibiotika-associerad kolit.

Resistens

Resistens mot klindamycin beror framför allt på förändringar i de bakteriella bindningsställen som klindamycin binder till. Hos de flesta organismer som vanligtvis är känsliga för klindamycin är den huvudsakliga resistensmekanismen en förändring av bindningsstället i den ribosomala RNA-molekylen för 23S subenheten, antingen genom kemisk förändring eller genom mutation. Denna förändring reducerar målets antibiotikaaffinitet. Eftersom linkosamid-, makrolid- och streptogramin B-antibiotika binder till samma mål och har överlappande bindningsställen ger förändringen korsresistens mellan dessa tre

antibiotikaklasser (MLS_B-fenotyp). Resistens mot klindamycin kan vara inducerbar av makrolider i makrolidresistenta bakterieisolat. Mindre vanliga resistensmekanismer är antibiotikamodifiering och aktiv uttransport. Prevalensen av förvärvad resistens hos en art kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är därför önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Specialisthjälp bör sökas vid behov när den lokala prevalensen är sådan att klindamycins användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner.

Brytpunkter

Nedanstående tabell innehåller brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C, G	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococci</i> tillhörande viridans-gruppen	≤ 0,5	> 0,5
Grampositiva anaerober (förutom <i>C. difficile</i>)	≤ 4	> 4
Gramnegativa anaerober	≤ 4	> 4

Känslighet

Infektioner orsakade av klindamycinresistenta organismer har rapporterats i Europeiska Unionen. Informationen nedan beskriver ungefärlig sannolikhet för att en mikroorganism är klindamycinkänslig eller ej.

Vanligen känsliga arter

Grampositiva aerober

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)

Staphylococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus spp.

Anaerober

Bacteroides fragilis-gruppen

Bacteroides melaninogenicus-gruppen

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Peptostreptococcus spp.

Peptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Clostridium perfringens

Eubacterium spp.

Actinomyces spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett kliniskt problem

Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Koagulasnegativa *Staphylococcus* spp.

Meticillinkänsliga *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Clostridium spp. (förutom C. perfringens)
Bacteroides spp.
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (β-hemolytiska streptokocker grupp A)

Naturligt resistenta arter

Grampositiva aerobes
Enterococcus spp.

Gramnegativa aerobes
De flesta arter

Grampositiva anaerobes
Clostridium difficile

Farmakokinetik

Distribution

Klindamycin fördelas i mycket hög grad intracellulärt (i kroppsvätskor och vävnad inklusive ben). Intracellulär koncentration är 10-50 gånger högre än den extracellulära. Inga signifikanta nivåer av klindamycin har uppmätts i likvor, trots inflammerade meninger. Klindamycin är plasmaproteinbundet till 92-94 % och har en god penetration till de flesta vävnader. Substansen passerar placenta men inte en normal blod-hjärnbarriär.

Metabolism

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. *In vitro*-studier visade att klindamycin främst metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, varvid klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylklindamycin bildas.

Eliminering

Klindamycin utsöndras även i aktiv form främst via galla (10 %) och feces (3,6 %) men till viss del även via urinen; återstående mängd utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter. Efter oral administrering är halveringstiden cirka 2,4 timmar.

Särskilda patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiska studier bland äldre frivilliga (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) indikerar att enbart ålder ej påverkar klindamycins farmakokinetiska egenskaper efter intravenös administrering av klindamycinfosfat. Efter oral tillförsel av klindamycin ökar halveringstiden till cirka 4 timmar (intervall 3,4-5,1 timmar) hos äldre i jämförelse med 3,2 timmar (intervall 2,1-4,2 timmar) bland unga vuxna. Absorptionsgraden visar inga skillnader mellan de olika åldersgrupperna. Dosändring är ej nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Halveringstiden i serum ökar något hos patienter med kraftigt reducerad njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

Prekliniska uppgifter

Carcinogenicitet:

Inga långtidsstudier av klindamycin har utförts på djur för bedömning av carcinogen potential.

Mutagenicitet:

Gentoxicitetstester i form av ett mikrokärntest på råttor och ett Ames test har utförts, båda med negativt resultat.

Reproduktionstoxicitet:

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med upp till 300 mg/kg/dag (approximativt 1.1 gånger den högsta rekommenderade humana dosen beräknat som mg/m²) visade inte några effekter på fertilitet eller parningsförmåga.

I orala studier på embryofetal utveckling hos råttor och subkutana studier på embryofetal utveckling hos råttor och kaniner observerades ingen utveckling av toxicitet utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml

Visa läkemedlets innehåll

Blandbarhet

Följande läkemedel ska inte blandas med Dalacin injektionsvätska: fenytoin, ampicillin, aminofyllin, barbitursyraderivat, kalciumglukonat och magnesiumsulfat.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Beredd infusionslösning bör användas inom 12 timmar.

Spädningsvolym:

Dalacin injektionsvätska spädes för infusion med natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 55 mg/ml.

Koncentrationen av klindamycin får ej överstiga 18 mg/ml i spädningsvätskan.

Dos	Spädning* med minst
300 mg (2 ml)	50 ml
600 mg (4 ml)	50 ml
900 mg (6 ml)	50-100 ml
1200 mg (8 ml)	100 ml

* I natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 55 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

MT-nummer 56248

Parallellimporteras från Polen

KLINDAMYCIN EBB

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml

5 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

5 x 4 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

MT-nummer 56359

Parallellimporteras från Tjeckien

KLINDAMYCIN EBB

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml

5 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

5 x 4 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare