

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DALACIN 15 mg/ml granulat till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral lösning innehåller 15 mg klindamycin (som klindamycinpalmitathydroklorid)

Hjälpämnen med känd effekt:

Sackaros 379 mg/ml och etylparahydroxibensoat 0,12 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral lösning.

Vitt eller benvitt granulat med körsbärssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dalacin är avsett för behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier eller grampositiva aeroba bakterier känsliga för klindamycin – särskilt stafylokocker, streptokocker och pneumokocker – och svåra infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*-stammar känsliga för klindamycin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oralt

Dosering

Pediatrisk population

Barn över 1 månads ålder

Medelsvåra infektioner: 8-12 mg/kg/dag uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Svåra infektioner: 13-16 mg/kg/dag uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Mycket svåra infektioner: 17-25 mg/kg/dag uppdelat på tre eller fyra lika stora doser.

Barn som väger högst 10 kg: minst 37,5 mg (2,5 ml) tre gånger dagligen.

Hos barn ska klindamycindosen basera sig på den totala kroppsvikten även vid fetma (se avsnitt 5.2).

I de flesta fall kan följande doseringschema följas:

| Kroppsvikt/kg | Ålder (år) | Daglig dos | En förpackning/ behandling (dagar) |
|---------------|------------|-------------|---------------------------------------|
| 3-10 | 0-1 | 2,5 ml x 3 | 10 |
| 10-15 | 1-3 | 2,5 ml x 4 | 8 |
| 15-20 | 3-6 | 5,0 ml x 3 | 5 |
| 20-30 | 6-9 | 5,0 ml x 4 | 4 |
| 30-45 | 9-12 | 10,0 ml x 3 | 2,5 |

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (klindamycin), linkomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats hos patienter som behandlas med klindamycin. Om en överkänslighetsreaktion eller allvarlig hudreaktion inträffar ska klindamycin sättas ut och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Klindamycindosen behöver inte justeras hos patienter med njursjukdomar.

Förlängd halveringstid för klindamycin har noterats hos patienter med måttlig eller svår leversjukdom. Farmakokinetiska studier har emellertid visat att administrering av klindamycin var åttonde timme endast i sällsynta fall leder till ackumulering. Dosminskning bedöms därför inte vara nödvändig vid leversjukdomar.

Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionen testas.

Akut njurskada, inklusive akut njursvikt, har rapporterats i sällsynta fall. För patienter vars njurfunktion är nedsatt sedan tidigare eller som samtidigt tar nefrotoxiska läkemedel ska övervakning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.8).

Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala bakteriefloran i kolon och leder till överväxt av *Clostridium difficile*. Detta har rapporterats med så gott som alla antibakteriella medel, inklusive klindamycin.

C. difficile producerar toxin A och B som bidrar till utveckling av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) och är en primär orsak till antibiotika-associerad kolit.

Pseudomembranös kolit och diarré (orsakad av *C. difficile*) associerad med användning av antibiotika inträffar oftare och i allvarigare former hos försvagade och/eller äldre patienter (över 60 år).

Blod- och slemblandad avföring har ibland observerats i samband med diarré. Endoskopi har i en del fall visat på bildande av pseudomembran. I allvarliga fall kan leukocytos, feber och svåra magkramper förekomma.

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Tillståndet kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera från lindrig till livshotande. Akut kolit kan progrediera till toxisk megakolon, chock och peritonit.

Om antibiotika-associerad diarré eller antibiotika-associerad kolit misstänks eller bekräftas ska den pågående behandlingen med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och adekvata terapeutiska åtgärder sättas in omedelbart. Läkemedel som försämrar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation. Andra möjliga orsaker till kolit ska övervägas.

Studier visar att toxinbildande *Clostridium* oftast är känsliga för vankomycin (*in vitro*). Vid peroral administrering av vankomycin 125-500 mg i 7-10 dagar har man funnit att toxinet snabbt försvinner från avföringsproverna samtidigt som patientens kliniska tillstånd förbättras.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av Dalacin-preparat till patienter predisponerade för gastrointestinala sjukdomar, i synnerhet kolit. Läkemedel som kan hämma peristaltiken ska undvikas.

Användning av klindamycin kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, i synnerhet jästsvampar.

Eftersom klindamycin inte diffunderar in i cerebrospinalvätskan ska det inte användas för behandling av meningit.

Dalacin oral lösning innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist

Dalacin oral lösning innehåller etylparahydroxibensoat som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt administrerat klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra medel med samma effekt. Klindamycin ska därför användas med försiktighet till patienter som behandlas med sådana läkemedel.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till huvudmetaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. Hämmare av CYP3A4 och CYP3A5 kan därför minska clearance av klindamycin medan inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance av klindamycin. Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare som rifampicin kräver övervakning på grund av eventuellt utebliven effekt.

In vitro-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6, och endast har en måttligt hämmande effekt på CYP3A4. Kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan klindamycin och samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzym är osannolika.

Vitamin K-antagonister

Förhöjda värden på koagulationstest (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med klindamycin i kombination med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Frekventa koagulationstester ska därför utföras på patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Orala och subkutana reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kanin visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskador orsakade av klindamycin, förutom vid doser som orsakade toxicitet hos moderdjuret. Reproduktionsstudier på djur är inte alltid representativa för människa.

Klindamycin passerar placenta hos människa. Efter upprepade doser var koncentrationen i fostervattnet cirka 30 % av koncentrationen i moderns blod.

I kliniska studier på gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte lett till ökad frekvens medfödda missbildningar. Det finns inga lämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Dalacin bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med klindamycin.

Amning

Peroralt och parenteralt administrerat klindamycin kan utsöndras i bröstmjölk i koncentrationer som kan påverka bakteriefloran i magtarmkanalen hos barnet. Koncentrationerna i bröstmjölk varierar från 0,5 till 3,8 mikrog/ml.

Klindamycin kan orsaka biverkningar på magtarmfloran hos barn som ammas såsom diarré eller blod i avföringen, eller hudutslag. Om en kvinna som ammar behöver behandlas med peroralt eller intravenöst klindamycin behöver amningen inte avbrytas, men ett annat läkemedel kan vara att föredra. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amningen ska vägas mot moderns kliniska behov av klindamycin och eventuell negativ inverkan på barnet som ammas av klindamycin eller av moderns underliggande sjukdom.

Fertilitet

I fertilitetsstudier på råttor som behandlats peroralt med klindamycin sågs inga effekter på fertilitet eller parningsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan redovisas biverkningar av Dalacin oral lösning som observerats i kliniska prövningar och vid övervakning efter godkännandet för försäljning, indelade efter organsystem och frekvens. Frekvensgrupperna definieras på följande sätt: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

| Organsystem | Vanliga | Mindre vanliga | Ingen känd frekvens |
|---|-------------------------|------------------------|---|
| Infektioner och infestationer | pseudomembranös kolit*# | | <i>clostridium difficile</i> -kolit*, vaginal infektion* |
| Blodet och lymfsystemet | eosinofili | | agranulocytos*, neutropeni*, trombocytopeni*, leukopeni* |
| Immunsystemet | | | anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet* |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | dysgeusi |
| Magtarmkanalen | diarré | buksmärtor, kräkningar | esofagealt sår*, esofagit*, illamående |
| Lever och gallvägar | | | gulsot* |
| Hud och subkutan vävnad | makulopapulöst utslag | | toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska |

| | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|--|---|
| | | | symtom (DRESS)*, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, angioödem*, exfoliativ dermatit*, bullös dermatit*, urtikaria, erythema multiforme, klåda, morbilliformt hudutslag* |
| Njurar och urinvägar | | | Akut njurskada [#] |
| Undersökningar | avvikande leverfunktionsvärden | | |

* Biverkning identifierad efter godkännandet för försäljning

[#] Se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot klindamycin. Behandling av överdosering är symtomatisk. Varken hemodialys eller peritonealdialys avlägsnar klindamycin från serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: linkosamider, **ATC-kod:** J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriernas proteinsyntes. Det binder till ribosomernas 50S-subenhet och påverkar såväl ribosomernas uppbyggnad som translationsprocessen. Klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, men snabb hydrolys *in vivo* omvandlar föreningen till antibakteriellt aktivt klindamycin. I normala doser uppvisar klindamycin bakteriostatisk aktivitet *in vitro*.

Klindamycin används t.ex. vid följande infektioner:

- *Övre luftvägsinfektioner:* t.ex. kronisk eller recidiverande tonsillit, faryngit, sinuit, mediaotit samt scharlakansfeber.
- *Nedre luftvägsinfektioner:* t.ex. bakteriell bronkit, pneumoni, empyem och lungabscess.
- *Refraktära hud- och mjukvävnadsinfektioner:* t.ex. akne, furunkulos, cellulit, impetigo, abscesser, sårinfektioner, erysipelas och paronyki.
- *Skelett- och ledinfektioner:* t.ex. osteomyelit och septisk artrit.
- *Gynekologiska infektioner:* t.ex. endometrit, cellulit, abscesser i äggledare-ovarier, salpingit, infektioner i området runt cervix samt bäckeninflammation i kombination med ett antibiotikum med effekt mot gramnegativa aeroba bakterier. Vid svår cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* har monoterapi med klindamycin visats kunna eradikera denna patogen.
- *Intraabdominella infektioner:* t.ex. peritonit och bukabscess, i kombination med ett antibiotikum med effekt mot gramnegativa aeroba bakterier.

- *Sepsis och endokardit*: Användning av klindamycin är indicerad i enstaka fall av endokardit om klindamycin *in vitro* har visat sig ha baktericid effekt mot den patogena bakterien vid lämpliga serumkoncentrationer.
- *Dentala infektioner*: e.g. parodontal abscess och parodontit.
- *Toxoplasmaeencefalit hos AIDS-patienter*: Klindamycin har visat sig ha effekt när det kombineras med pyrimetamin för behandling av patienter som inte tolererar konventionell behandling.
- *Pneumocystis jiroveci hos AIDS-patienter*: Primakvin kan ges som tillägg till klindamycin om patienten inte tolererar konventionell behandling eller om adekvat respons inte uppnås.

Farmakodynamisk effekt

Effekten beror på hur länge läkemedlets koncentration ligger över minsta hämmande koncentration (MIC) för patogenet (%T > MIC).

Resistens

Resistens mot klindamycin beror oftast på mutationer vid den plats där antibiotikumet binder till rRNA, eller metylering av specifika nukleotider i 23S RNA av den ribosomalasubenheten 50S. Dessa förändringar kan resultera i *in vitro*-korsresistens mot makrolider och streptogramin B (MLS_B-fenotyp). Resistens kan i vissa fall bero på förändringar i de ribosomala proteinerna. Resistens mot klindamycin kan vara inducerad av makrolider hos makrolidresistent bakterieisolat. Inducerbar resistens kan påvisas genom odling på platta (D-zonstest) eller i näringsbuljong. Mindre vanliga resistensmekanismer är modifiering av antibiotikumet och aktiv efflux. Mellan klindamycin och linkomycin föreligger fullständig korsresistens. Liksom för många antibiotika varierar resistensincidensen med bakteriarten och det geografiska området. Resistensen mot klindamycin är högre bland meticillinresistent stafylokockisolat och penicillinresistent pneumokockisolat än bland organismer som är känsliga för dessa agens.

Antimikrobiell aktivitet

Klindamycin har visats ha *in vitro*-aktivitet mot de flesta isolat av följande organismer:

Aeroba bakterier:

Grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga isolat)
 Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga isolat)
Streptococcus pneumoniae (penicillinkänsliga isolat)
 Betahemolytiska streptokocker grupp A, B, C och G
 Streptokocker i viridans-gruppen

Corynebacterium spp.

Gramnegativa bakterier

Chlamydia trachomatis

Anaeroba bakterier:

Grampositiva bakterier

Actinomyces spp.
Clostridium spp. (förutom *Clostridium difficile*)
Eggerthella (*Eubacterium*) spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
Propionibacterium acnes

Gramnegativa bakterier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Gardnerella vaginalis
Prevotella spp.

Svampar:

Pneumocystis jirovecii

Protozoer:

Toxoplasma gondii
Plasmodium falciparum

Brytpunkter

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistensen är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd ska sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan med läkemedlet vid åtminstone några typer av infektioner kan ifrågasättas. I synnerhet vid svåra infektioner eller terapisivikt rekommenderas mikrobiologisk diagnos med verifiering av patogenet och dess känslighet för klindamycin.

Resistens definieras vanligen med hjälp av känslighetskriterier (brytpunkter) som fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för systemiskt administrerade antibiotika.

EUCAST-brytpunkterna presenteras nedan.

Tabell 1. EUCAST känslighetskriterier för klindamycin

| Organism | MIC-brytpunkter (mg/l) | | Zonbrytpunkter, diameter (mm) ^a | |
|---|------------------------|-----|--|--------------|
| | S ≤ | R > | S ≥ | R < |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0,25 | 0,5 | 22 | 19 |
| <i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C och G | 0,5 | 0,5 | 17 | 17 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,5 | 0,5 | 19 | 19 |
| <i>Streptokocker i viridans-gruppen</i> | 0,5 | 0,5 | 19 | 19 |
| Grampositiva anaerober | 4 | 4 | Ej tillämpl. | Ej tillämpl. |
| Gramnegativa anaerober | 4 | 4 | Ej tillämpl. | Ej tillämpl. |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | 0,5 | 0,5 | 20 | 20 |

^aPlatta med 2 mikrog klindamycin
S = känslig, R = resistent

EUCAST kvalitetskontrollintervall för MIC och zonbestämning redovisas i tabellen nedan.

Tabell 2. Acceptabla kvalitetskontrollintervall enligt EUCAST för klindamycin för användning vid validering av resistensbestämning

| QC-stam | Minsta hämmande koncentration, intervall (mcg/ml) | Diskdiffusionsintervall (zondiameter i mm) |
|---|---|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | 0,06-0,25 | 23-29 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0,03-0,125 | 22-28 |

ATCC® är ett registret varumärke som tillhör American Type Culture Collection

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Peroralt administrerat klindamycin absorberas snabbt (maximal koncentration i blodet uppnås inom 45 minuter), och distribueras snabbt ut i kroppsvätskor, vävnader och benvävnad. Klindamycin absorberas så gott som fullständigt (90 %) och samtidigt intag av föda ger inte någon mätbar förändring av serumkoncentrationen av läkemedlet. Vid normala rekommenderade doser överstiger koncentrationen minsta hämmande koncentration (MIC) i minst sex timmar för de flesta grampositiva organismer. Biologisk halveringstid för klindamycin är 2,4 timmar.

Metabolism och eliminering

In vitro-studier på humana lever- och tarmmikrosomer visade att klindamycin i huvudsak oxideras av CYP3A4 och i liten utsträckning av CYP3A5, och bildar klindamycinsulfoxid (huvudmetabolit) och N-desmetylklindamycin (mindre metabolit).

Det mesta av klindamycindosen metaboliseras: mindre än 10 % utsöndras i oförändrad form i urinen. Kända metaboliter till klindamycin är N-desmetylklindamycin, klindamycinsulfoxid och N-desmetylklindamycinsulfoxid. Klindamycin är till 90 % proteinbundet.

Farmakokinetik hos pediatrika patienter och unga vuxna med fetma

En analys av farmakokinetiska data från pediatrika patienter (i åldern 2 år till yngre än 18 år) med fetma samt unga vuxna (i åldern 18–20 år) med fetma visade att viktnormaliserade clearance och distributionsvolym av klindamycin är jämförbara oberoende av fetma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga långtidsstudier av klindamycins karcinogenicitet har utförts på djur.

Mutagenitet

Studier av genotoxicitet hos råttor omfattade ett mikrokärntest och ett Ames test av omvänd mutation. Båda testerna var negativa.

Effekter på fertiliteten

I fertilitetsstudier fick råttor högst 300 mg/kg/dag peroralt (cirka 1,1 gånger högre dos än högsta rekommenderade dos till vuxna baserat på mg/m²). Denna dos hade inte några effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor som behandlats peroralt och i studier av embryofetal utveckling hos råttor och kanin som behandlats subkutant observerades ingen utvecklingstoxicitet, förutom vid de doser som var toxiska för moderdjuret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros 379 mg/ml
Simetikon
Poloxamer
Etylparahydroxibensoat (E 214)
Artificiell körsbärssmak

6.2 Inkompatibiliteter

Följande substanser är fysikaliskt inkompatibla med klindamycinfosfatlösning för injektion: ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat och magnesiumsulfat.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Rekonstituerad produkt kan förvaras i 2 veckor under 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska tillverkad av hydrolytiskt typ III-glas med barnskyddande lock av polypropen; granulat till 80 ml oral lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala lösningen ska beredas av apotek genom upplösning av granulatet i 60 ml renat vatten på följande sätt: tillsätt först 30 ml vatten och skaka kraftigt. Tillsätt sedan resten av vattnet, 30 ml, och skaka kraftigt tills den orala lösningen är homogen.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6822

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.5.1974

Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.12.2024