

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dalacin 15 mg/ml granulat till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller 1 ml oral lösning:

Klindamycin-2-palmitathydroklorid motsvarande klindamycin 15 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

Sackaros 379 mg/ml och etylparahydroxibensoat 0,12 mg/ml (E 214).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid följande indikationer bör Dalacin förbehållas patienter överkänsliga mot betalaktamantibiotika eller där dessa är olämpliga av andra skäl: Faryngotonsillit. Hud- och mjukdelsinfektioner, inklusive recidiverande hidroadenit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

15 mg/kg (= 1 ml/kg) och dygn uppdelat på 3 doser. Maximal dos är 20 mg/kg/dygn och vid denna dos bör dosering ske 4 gånger dagligen. Absorptionen påverkas ej av samtidigt födointag.

Vikt kg	Ålder år	Dygnsdos	Antal förpackningar per 10 dagar
<10	0-1	2,5 ml x 3	1
10-15	1-3	3,5 ml x 3	2
15-20	3-6	5 ml x 3	2
20-30	6-9	7 ml x 3	3
>30	9-12	10 ml x 3	4

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 *Clostridium difficile* utföras.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 4.3 och 4.8).

Behandling med antibakteriella läkemedel förändrar den normala florán 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. Detta kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera från lindrig till livshotande kolit. Om antibiotika-associerad diarré eller antibiotika-associerad kolit misstänks eller bekräftas ska pågående behandling med antibakteriella läkemedel, 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.

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

Vid långvarig behandling ska funktionsundersökning av lever och njurar utföras.

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).

Hjälpämnen

Sackaros

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

Kan vara skadligt för tänderna.

Etylparahydroxibensoat

Dalacin granulat till oral lösning innehåller etylparahydroxibensoat som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 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. Exponeringen av oralt administrerade CYP3A4-substrat, t ex dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolam, triazolam, amiodaron, kinidin, cisaprid, pimozid, alfuzosin, simvastatin, lovastatin, och sildenafil, kan därmed öka om de ges tillsammans med oralt administrerat klindamycin. Försiktighet bör iakttas om oralt klindamycin används tillsammans med oralt administrerade CYP3A4-substrat, särskilt sådana med snävt terapeutiskt fönster.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier hos råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekt hos människa.

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

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 granulat till oral lösning ska endast användas på gravida kvinnor om ett klart behov föreligger.

Amning

Klindamycin utsöndras i bröstmjölkl 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.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med klindamycin visade inga effekter på fertiliteten eller parningsförmågan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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.

Frekvenserna har grupperats 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 anges biverkningarna i minskande 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</i> (se avsnitt 4.4)		<i>Clostridium difficile-kolit</i> (se avsnitt 4.4) <i>Vaginal infektion</i>
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili		<i>Agranulocytos</i> <i>Neutropeni</i> <i>Trombocytopeni</i> <i>Leukopeni</i>
Immunsystemet			<i>Anafylaktisk chock</i> <i>Anafylaktoid reaktion</i> <i>Anafylaktisk reaktion</i> <i>Överkänslighet</i>
Centrala och perifera nervsystemet			Dysgeusi (förändrad smak)
Magtarmkanalen	Diarré	Buksmärta Kräkningar	<i>Esophagusulcus</i> <i>Esofagit</i> Illamående
Lever och gallvägar			<i>Gulsot</i>

Hud och subkutan vävnad	Makulopapulösa utslag		<i>Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Erythema multiforme Angioödem Exfoliativ dermatit Bullös dermatit Morbilliformt utslag Urtikaria Klåda</i>
Njurar och urinvägar			Akut njurskada [#]
Undersökningar	Onormala levervärden		

[#] Se avsnitt 4.4.

Svampinfektioner i munhåla och underliv kan förekomma.

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Låg akut toxicitet men begränsad erfarenhet av överdosering. Symtom från överdosering är illamående, kräkningar, diarré. Allergiska reaktioner kan förekomma. Ventrikeltömning bör utföras om befogat. Behandling med kol samt symtomatisk terapi rekommenderas.

Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Linkosamider, ATC-kod: J01FF01

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 bindningsställena 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 bindningsställena 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):

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

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 aerobes

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 aerober

Enterococcus spp.

Gramnegativa aerober

De flesta arter

Grampositiva anaerober

Clostridium difficile

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption av en oral dos är fullständig (90 %), och samtidigt födointag påverkar inte serumkoncentrationerna nämnvärt. Oralt klindamycin absorberas snabbt och når maximala plasmakoncentrationer efter 45 minuter. Biotillgängligheten är icke-linjär och sjunker med stigande dos. Efter en 600 mg dos är den absoluta biotillgängligheten 53 ± 14 %.

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.

Pediatrika patienter och unga vuxna med fetma: En analys av farmakokinetiska data hos pediatrika patienter med fetma behandlade med intravenöst klindamycin i åldern 2 till yngre än 18 år och vuxna med fetma i åldern 18 till 20 år visade att clearance av klindamycin och distributionsvolym, normaliserade efter total kroppsvikt, är jämförbara oavsett fetma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Poloxalcol
Körsbärsmakämne
Etylparahydroxibensoat (E 214)
Aktiverad dimetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Beredd oral lösning är hållbar i 2 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Beredd oral lösning skall förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla, på grund av svårigheter att hålla upp kall lösning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska 80 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Preparatet levereras som torrsubstans i förseglade flaskor till apotek eller sjukvårdsinrättning, där lösningen beredes extempore. Granulatet löses i 60 ml renat vatten varvid erhålles 80 ml oral lösning i en koncentration av 15 mg klindamycin bas per 1 ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9235

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 1977
Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25