

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dalacin 15 mg/ml granulat til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klindamycin 2-palmitathydroklorid tilsv. klindamycin 15 mg/ml i ferdigblandet mikstur.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Etylparahydroksybenzoat og sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, oppløsning.

Fargeløs med kirsebærsmak

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige infeksjoner forårsaket av stafylokokker, streptokokker og pneumokokker hos pasienter som er allergiske overfor penicillin, og pasienter med infeksjoner fremkalt av betalaktamaseproduserende organismer. Anaerobe infeksjoner, spesielt fremkalt av *Bacteroides fragilis*. Bakteriologisk undersøkelse og resistensbestemmelse bør foretas.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for hensiktsmessig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

1 måleskje (5 ml) 4 ganger daglig.,

I alvorlige tilfeller fordobles dosen.

Ved alvorlige infeksjoner anbefales at barn ikke gis mindre enn 300 mg/dag uansett kroppsvekt. Alternativt gis 8-25 mg/kg/dag fordelt på 4 like doser. Klindamycin skal doseres basert på total kroppsvekt, uavhengig av eventuell overvekt.

Behandling av betahemolytiske streptokokker bør vare i minst 10 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (klindamycin) eller linkomycin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom, spesielt ved kolitt i anamnesen.

Behandling med antibakterielle legemidler endrer bakteriefloraen i tarmen og kan medføre overvekst av *Clostridium difficile*. Dette er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle legemidler, inkludert klindamycin. *Clostridium difficile* produserer toksin A og B som bidrar til utvikling av *Clostridium difficile* assosiert diaré (CDAD), som er en primær årsak til antibiotika-assosiert kolitt.

Det er viktig å vurdere diagnosen CDAD hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle legemidler. Denne kan utvikles til kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8), og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Dersom det er mistanke om, eller blir bekreftet at pasienten har antibiotika-assosiert diaré eller antibiotika-assosiert kolitt, skal behandlingen avsluttes og egnede diagnostiske tiltak utføres umiddelbart. Legemidler som hemmer tarmperistaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Milde tilfeller vil vanligvis reverseres ved seponering av medikamentet. Ved moderate til alvorlige tilfeller kan det bli nødvendig å gi væske, elektrolytter og proteintilskudd, samt behandling med et antibakterielt legemiddel som er virksomt mot kolitt forårsaket av *Clostridium difficile*. Hypertoksin-produserende stammer av *Clostridium difficile* forårsaker økt sykkelighet og dødelighet. Infeksjoner responderer tidvis ikke på antimikrobiell behandling og kan resultere i kolektomi. Nøye medisinsk oppfølging er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert over 2 måneder etter administrasjon av antibakterielle midler.

Klindamycin diffunderer ikke i tilstrekkelig grad over blod-/hjernebarrieren, og skal ikke brukes til behandling av meningitt.

Ved forlenget behandling bør lever- og nyrefunksjonstester utføres.

Akutt nyreskade, inkludert akutt nyresvikt, har en sjelden gang blitt rapportert. Overvåking av nyrefunksjon bør vurderes hos pasienter som har svekket nyrefunksjon fra før eller som tar nefrotoksiske legemidler samtidig (se pkt. 4.8).

Bruk av klindamycin kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer, spesielt gjærsopp.

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som anafylaktisk sjokk og alvorlige hudreaksjoner, slik som legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert hos pasienter som har fått klindamycin. Dersom en overfølsomhetsreaksjon eller alvorlig hudreaksjon oppstår, skal klindamycin seponeres og egnet behandling initieres (se pkt. 4.3 og 4.8).

Pediatriske pasienter

Sikkerhet og effekt hos barn under 1 måned er ikke undersøkt.

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktose-intoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Inneholder også etylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klindamycin administrert intravenøst, har vist å kunne gi nevromuskulær blokkade, noe som kan forsterke effekten av nevromuskulære blokkere. Forsiktighet anbefales derfor ved bruk av klindamycin hos pasienter som får slike midler.

Kombinasjon med zidovudin kan gi økt effekt/renal toksisitet av klindamycin.

Klindamycin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere, slik som rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, enzalutamid, efavirenz og dabrafenib bør pasienten overvåkes for mulig tap av effekt.

Vitamin K-antagonister

Økte verdier ved koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødning, har vært rapportert hos pasienter behandlet med klindamycin i kombinasjon med en vitamin-K-antagonist (som warfarin, acenokumarol og fluindion). Koagulasjonstester bør derfor utføres hyppig hos pasienter som behandles med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klindamycin krysser placenta hos mennesker. Etter gjentatte doser var konsentrasjonen i fostervannet ca. 30 % av blodkonsentrasjonen hos mor.

I kliniske studier med gravide kvinner er det ikke sett økt forekomst av medfødte misdannelser etter systemisk administrasjon av klindamycin i andre og tredje trimester. Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier med gravide kvinner utført i første trimester. Lang klinisk erfaring indikerer imidlertid liten eller ingen risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist tegn til fosterskadelige effekter av klindamycin (se pkt. 5.3).

Klindamycin bør likevel kun brukes under graviditet dersom det foreligger et klart behov.

Amming

Klindamycin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Etter oral og parenteral administrasjon er det målt klindamycin-konsentrasjoner i morsmelk fra < 0,5 til 3,8 mikrog/ml. Beregnet dose er 0,6 mg/kg per dag, og er 7 % av laveste terapeutiske dose til barn.

Klindamycin kan forårsake bivirkninger på tarmfloraen hos det diende barnet, slik som diaré eller utslett i bleieområdet. Hvis en ammende mor har behov for oral eller intravenøs klindamycin bør et annet antibiotikum vurderes, eller ammingen avsluttes.

Fertilitet

Humane data på fertilitet er ikke tilgjengelige.

Studier på dyr har ikke vist tegn til redusert fertilitet på grunn av klindamycin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene i tabellen under er observert i kliniske studier og/eller rapportert spontant etter markedsføring, og er inndelt etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert ved bruk av følgende konvensjon: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre	Ikke kjent
-------------------	---------	--------	------------

		vanlige	
Infeksiøse og parasittære sykdommer			vaginalinfeksjon*, vaginitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organet	eosinofili		forbigående agranulocytose*, nøytropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitetsreaksjoner inkl. anafylaktoid og anafylaktisk reaksjon*
Nevrologiske sykdommer			smaksforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	diarè, pseudomembranøs kolitt*#	magesmerter, oppkast	øsofageal sårdannelse*, øsofagitt*, kvalme, clostridium difficile kolitt*
Sykdommer i lever og galleveier			gulsott*
Hud- og underhuds-sykdommer	makulopapuløst utslett		toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*#, Stevens-Johnson syndrom (SJS)*#, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*#, akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP)*#, angioødem*, eksfoliativ dermatitt*, bulløs dermatitt*, urtikaria, erythema multiforme, kløe, generalisert, mildt til moderat morbilliform utslett*
Sykdommer i nyre og urinveier			Akutt nyreskade#
Undersøkelser	unormale leverfunksjonstester		

* Rapportert etter markedsføring.

Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Lav akutt toksisitet, men begrenset erfaring ved overdosering.

Symptomer: Ubehag, brekninger, diaré. Allergiske reaksjoner kan forekomme.

Behandling: Ved behov, ventrikkeltømming og kull. Symptomatisk behandling.

Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke vist å være effektiv i å fjerne klindamycin fra serum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotikum, linkosamid. ATC-kode: J01F F01.

Virkningsmekanisme

Klindamycin er et linkosamidantibiotikum som hemmer bakteriell proteinsyntese. Det binder seg til 50S-subenheten i ribosomene og påvirker både ribosomsamlingen og translasjonsprosessen. Selv om klindamycinfosfat er inaktivt *in vitro*, vil rask *in vivo*-hydrolyse omdanne denne forbindelsen til antibakterielt aktivt klindamycin. Ved vanlige doser vil klindamycin vise bakteriostatisk aktivitet *in vitro*.

Farmakodynamiske egenskaper

Effekt er knyttet til tidsperioden der agensnivået er høyere enn den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) til patogenet (%T/MIC).

Resistens

Resistens overfor klindamycin skyldes oftest mutasjoner ved rRNAs bindingssted for antibiotikum eller metylering av spesifikke nukleotider i 23S RNA på 50S-subenheten i ribosomene. Disse endringene kan bestemme *in vitro*-kryssresistens overfor makrolider og streptogramin B (MLS_B-fenotype). Resistens skyldes noen ganger endringer i ribosomproteiner. Resistens overfor klindamycin kan induseres av makrolider i makrolidresistente bakterieisolater. Induserbar resistens kan vises med en disktest (D-sonetest) eller i buljong. Mindre vanlige resistensmekanismer omfatter modifisering av antibiotikumet og aktiv effluks. Det er fullstendig kryssresistens mellom klindamycin og linkomycin. Som med mange typer antibiotika varierer forekomst av resistens med bakterieart og geografisk område. Forekomsten av resistens overfor klindamycin er høyere blant meticillinresistente stafylokokkisolater og penicillinresistente pneumokokkisolater enn blant organismer som er følsomme for slike agens.

Klindamycin er syrestabilt og er bakteriostatisk ved lave konsentrasjoner og baktericid ved høye konsentrasjoner.

Antimikrobiell aktivitet

Virker antibakterielt overfor infeksjoner fremkalt av Gram-positive kokker og anaerobe bakterier, særlig *Bacteroides fragilis*. Påvirker vanligvis ikke infeksjoner fremkalt av gonokokker, meningokokker og *H. influenzae*. Klindamycin er uvirksomt mot Gram-negative aerobe organismer, mykoplasmapneumoniae og enterokokker.

Klindamycin har vist seg å ha *in vitro*-aktivitet mot de fleste isolater for følgende organismer:

Aerobe bakterier

Gram-positive bakterier

- *Staphylococcus aureus* (meticillinfølsomme isolater)
- Koagulasenegative stafylokokker (meticillinfølsomme isolater)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillinfølsomme isolater)
- Beta-hemolytiske streptokokkgrupper A, B, C og G
- Streptokokker i viridansgruppen
- *Corynebacterium* spp.

Gram-negative bakterier

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bakterier

Gram-positive bakterier

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

Gram-negative bakterier

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Sopp

- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoer

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Brytningspunkter

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte arter, og det er ønskelig med lokal informasjon om resistens, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig må spesialistråd innhentes hvis lokal prevalens av resistens er slik at nytten av legemidlet ved i alle fall noen infeksjonstyper er uviss. Spesielt ved alvorlige infeksjoner eller behandlingssvikt er det anbefalt å utføre mikrobiologisk diagnose med verifisering av patogenet og dets følsomhet overfor klindamycin.

Resistens defineres oftest som konsentrasjon for følsomhet (brytningspunkter) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for systemisk administrert antibiotika.

Brytningspunkter fra EUCAST er angitt nedenfor.

Tabell 3. EUCAST-kriterier for tolkning av følsomhet overfor klindamycin

Organisme	MIC-brytningspunkter (mg/l)		Brytningspunkter for sonediameter (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Streptococci viridansgruppe</i>	0,5	0,5	19	19
Gram-positive anaerobe	4	4	NA	NA
Gram-negative anaerobe	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aDiskinnhold: 2 mikrogram klindamycin

NA = ikke relevant; S = sensitiv (følsom); R = resistent

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Raskt og så godt som fullstendig (>90%) etter peroral administrering. Synes lite påvirkelig av samtidig fødeinntak. Maks. serumkonsentrasjoner nås ca. 45 minutter etter peroral administrering. Etter i.m. administrering, nås maks. serumkonsentrasjoner innen 3 timer for voksne, 1 time for barn. Terapeutisk serumkonsentrasjon: 150 mg oral dose klindamycin til en voksen gav en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon på ca. 2,5 mikrog/ml etter 45 minutter, ca. 1,5 mikrog/ml etter 3 timer og ca. 0,7 mikrog/ml etter 6 timer.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden er 68-93 % avhengig av serumkonsentrasjonen. Har god vevspermeabilitetsevne og vevsdistribusjon. Passerer placenta, men ikke en frisk blod-hjerne barriere. Klindamycin fordeles i mye høyere grad intracellulært pga. de lipofile egenskapene. I.c. konsentrasjoner 10-50 ganger høyere enn ekstracellulære.

Biotransformasjon

In vitro-studier av humane levermikrosomer og intestinale mikrosomer indikerte at klindamycin hovedsakelig oksideres av CYP3A4, og noe av CYP3A5, og danner klindamycinsulfoksid og i mindre grad metabolitten, N-desmetylklindamycin. Den biologiske aktiviteten i serum skyldes den uforandrede forbindelsen og metabolitten N-desmetylklindamycin.

Eliminasjon

Halveringstid er ca. 2 1/2 time hos barn og ca. 3 timer hos voksne. Utskilles som bioaktive og bioinaktive metabolitter både i urin, fæces og galle. Den fekale ekskresjonen dominerer. Ca. 10 % skilles ut i urinen i aktiv form og ca. 4 % i fæces, det resterende skilles ut som bioinaktive metabolitter.

Pasientfaktorer

Doseforandring er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetiske studier har vist at halveringstiden forlenges hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men ved dosering hver 8. time opptrer akkumulering sjelden. Dosereduksjon ved nedsatt leverfunksjon er

derfor vanligvis ikke nødvendig.

Overvektige pediatrike pasienter fra 2 år opptil 18 år og overvektige voksne fra 18 til 20 år

En populasjonsfarmakokinetisk analyse av i.v. data hos overvektige pediatrike pasienter fra 2 år opptil 18 år og overvektige voksne fra 18 til 20 år viste at klindamycin-clearance og distribusjonsvolum normalisert etter total kroppsvekt er sammenlignbare, uavhengig av overvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på mus indikerer ingen skadelige effekter på fosteret etter s.c. administrering av klindamycin i doser opptil 180 mg/kg/dag.

I orale embryo utviklingsstudier hos rotter og i subkutane embryo utviklingsstudier hos rotter og kaniner, ble det ikke sett noen utviklingstoksitet unntatt ved doser som var toksiske for mor.

Fertilitetsstudier på rotte behandlet oralt med klindamycin opptil 300 mg/kg/dag (22,5 ganger høyere enn human eksponering basert på mg/m²) viste ingen effekt på fertilitet eller parringsevne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Etylparahydroksibenzoat (E214)
Simetikon
Poloksamer
Aroma (kirsebær)
Vann, renset

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år. Ferdig tilberedt mikstur er holdbar i 2 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske 80 ml. Pakningen inneholder en måleskje (5 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet leveres som tørrsubstans i forseglede flasker. Tilberedes på apotek.

Dalacin 15 mg/ml granulater til mikstur gir 80 ml ferdigblandet mikstur etter utblanding med 60 ml renset vann:

1. Tilsett først 30 ml renset vann til flasken
2. Rist kraftig

3. Tilsett deretter ytterligere 30 ml rensset vann.
4. Rist godt til oppløsningen er homogen. Etter utblanding vil utnyttbart volum være 80 ml mikstur.
5. Skriv utløpsdatoen til den ferdigblandede miksturen på flaskeetiketten og/eller ytterkartongen. Holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 2 uker.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0000-05970

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. november 1975

Dato for siste fornyelse: 13. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

23.05.2023