

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dalacin 10 mg/ml liniment, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klindamycin-2-fosfat tilsv. klindamycin 10 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt: Cetostearylalkohol 25 mg/ml, methylparahydroksybenzoat 3 mg/ml.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Liniment, emulsjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Acne vulgaris resistent mot annen lokalbehandling

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Et tynt lag appliseres 2 ganger daglig på de affiserte områdene. Behandlingstiden bør være kort og ikke overstige 3 måneder. Behandlingsfrie perioder anbefales.

Administrasjonsmåte

- 1: Rengjør og tørk av det hudparti som skal behandles.
- 2: Flasken rystes godt.
- 3: Påfør et tynt lag av Dalacin liniment på det hudparti som skal behandles. Påfør bare litt liniment av gangen og unngå berøring av øyne og munn.
- 4: Hvis Dalacin liniment likevel kommer inn i øynene, skylles godt med rennende vann.

Liniment, emulsjon er spesielt gunstig når huden ikke er fet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor klindamycin, linkomycin, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Dalacin liniment, emulsjon er kontraindisert hos personer som tidligere har hatt antibiotikaassosiert kolitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis en ved et uhell skulle få preparatet på følsomme områder (øye, sprukket hud, slimhinner), skylles

godt med rikelige mengder rennende vann.

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. Ved topikal administrasjon absorberes noe av virkestoffet fra hudoverflaten (se pkt. 5.2). Sjeldne tilfeller av diaré og kolitt er rapportert etter topikal administrasjon av klindamycin (se pkt. 4.8).

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*. Hypertoksinproduserende 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.

Dalacin liniment, emulsjon inneholder cetostearylalkohol, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), og metylparahydroksybenzoat, 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. Dalacin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som får slike legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I kliniske studier med gravide kvinner, er det ikke sett økt frekvens 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. Klindamycin skal allikevel kun brukes under første trimester dersom det er et klart behov for dette.

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

Liten absorpsjon gjennom hud indikerer at preparatet ikke forårsaker reproduksjonstoksiske effekter.

Amming

Det er ikke kjent om klindamycin utskilles i morsmelk hos mennesker etter bruk av topikalt administrert klindamycin, men systemisk eksponering forventes å være lav (se pkt. 5.2).

Klindamycin kan forårsake bivirkninger på tarmfloraen hos det diende barnet. Dersom klindamycin liniment brukes under amming bør fordelene for moren veies opp mot mulige bivirkninger hos barnet som ammes. Barnet bør ikke komme i kontakt med hudområdet som behandles.

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 organklasser og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Follikulitt
Øyesykdommer			Øyesmerter
Gastrointestinalesykdommer			Magesmerter Mage-tarm forstyrrelser Pseudomembranøskolitt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	Hudirritasjon Urtikaria Tørr hud	Seborré Svie Erytem	Kontakteksem

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

Dalacin liniment, emulsjon kan absorberes i tilstrekkelige mengder til at det kan gi systemisk effekt. 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: Antiinfektiva til behandling av akne. ATC-kode: D10A F01.

Virkningsmekanisme

Klindamycinfosfat er en vannløselig ester av det semisyntetiske antibiotikum klindamycin. Klindamycin er et linkosamidantibiotikum som hemmer bakteriell proteinsyntese. Det binder seg til 50S-subenheten i ribosomene og påvirker både ribosomsamlingen og translasjonsprosessen. Klindamycinfosfat er inaktivt *in vitro*, men hydrolyseres hurtig *in vivo* til det antibakterielt aktive klindamycin.

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

Anaerobe grampositive ikke-sporedannende basiller, inkludert:

Propionibacterium acnes.

Klindamycin hemmer *Propionibacterium acnes* i komedonene. Dermed reduseres produksjonen av frie fettsyrer i sebum og kjemotaksen hemmes. Dette lindrer inflammasjonen.

Farmakodynamiske effekter

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

Resistens

Resistens overfor klindamycin i *Propionibacterium acnes* kan skyldes mutasjoner ved rRNAs bindingssted for antibiotikum eller metylering av spesifikke nukleotider i 23S RNA på 50S-subenheten i ribosomene. Disse endringene kan bestemme kryssresistens overfor makrolider og streptogramin B (MLS_B-fenotype). Makrolidresistente isolater bør testes for induserbar resistens overfor klindamycin ved hjelp av D-sonetesten.

Kryssresistens er vist mellom klindamycin og linkomycin.

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. Spesialistråd bør innhentes dersom lokal prevalens av resistens er slik at nytten av legemidlet ved noen infeksjonstyper er usikker. 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 et tolkningskriterium for følsomhet (brytningspunkter) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for systemisk administrert antibiotika. Disse brytningspunktene kan være mindre relevante for lokalt administrert klindamycin. Selv om klindamycin ikke er spesifikt angitt, har EUCAST foreslått at når det gjelder lokal bruk av antimikrobielle midler, kan resistens lettere defineres med epidemiologiske cutoff-verdier (ECOFFS) enn ved å bruke de kliniske brytningspunktene fastsatt for systemisk administrasjon. MIC-fordelinger og ECOFFS er imidlertid ikke publisert av EUCAST for *P. Acnes*. Basert på korrelasjoner mellom kliniske resultater for aknepasienter og klindamycins MIC-er for *P. Acnes*-isolater, blir verdier så høye som 256 mg/l vurdert som følsomme overfor lokalt administrert klindamycin.

En belgisk overvåkingsstudie (2011–2012) på anaerobe bakterier inkluderte 22 *P. acnes*-isolater; 95,5 % var følsomme overfor klindamycin. En tidligere europeisk overvåkingsstudie, som inkluderte 304 *P. acnes*-isolater, rapporterte om en resistensrate på 15 % overfor klindamycin. Denne studien

brakte imidlertid et brytningspunkt på 0,12 mg/l. Ved bruk av gjeldende brytningspunkt på 4 mg/l var det ingen resistente isolater.

Brytningspunkter

EUCAST-brytningspunkter for grampositive anaerobe bakterier er angitt nedenfor. Disse brytningspunktene er basert på bruk ved systemiske infeksjoner.

EUCAST-brytningspunkter for systemisk administrert klindamycin

Patogen	Følsomt	Resistent
Grampositive anaerobe bakterier (ekskl. <i>Clostridium difficile</i>)	≤4 mg/l	>4 mg/l

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når klindamycininfosfat appliseres lokalt på huden hydrolyseres forbindelsen i talgkjertelgangene til den aktive bestandelen klindamycin.

Klindamycin kan påvises i serum (0-3 ng/ml) og ca. 0,25 % av tilført dose kan gjenfinnes i urinen etter lokal applikasjon på ansiktshud.

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 utviklingstoksisitet unntatt ved doser som var toksiske for mor.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol
Cetostearylalkohol
Isostearylalkohol
Stearinsyre
Glyserolmonostearat
Natriumlaurylsarcosinat
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastflaske av MDPE med polypropylen kork med dispenser.
60 ml plastflaske

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7953

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.01.1994

Dato for siste fornyelse: 13.04.2010

10. OPPDATERINGSDATO

19.09.2023