

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 150 mg kapseli

DALACIN 300 mg kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 150 mg kapseli sisältää 150 mg klindamysiiniä (klindamysiinihydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 200 mg.

Yksi 300 mg kapseli sisältää 300 mg klindamysiiniä (klindamysiinihydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 260 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli.

150 mg kapseli: Merkintä ”Clin 150” ja ”Pfizer”, väri valkoinen, koko 1.

300 mg kapseli: Merkintä ”Clin 300” ja ”Pfizer”, väri violetti, koko 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dalacin on indisoitu klindamysiinille herkkien anaerobisten bakteerien tai grampositiivisten aerobisten bakteerien - erityisesti stafylokokkien, streptokokkien ja pneumokokkien - aiheuttamissa infektioissa sekä klindamysiinille herkkien *Chlamydia trachomatis* -kantojen aiheuttamissa vaikeissa infektioissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta. Ruokatorven ärsytyksen välttämiseksi kapselit tulee ottaa kokonaisina täyden vesilasillisen kera viimeistään 30 minuuttia ennen makuulle asettumista.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Infektion vaikeusasteen mukaan 600–1800 mg/vrk jaettuna kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Annostus eri käyttöaiheissa

Lantion alueen tulehdussairauksien hoito sairaalassa:

Hoito aloitetaan laskimonsisäisenä (ks. Dalacin 150 mg/ml injektioneste, liuos valmisteyhteenveto). Laskimonsisäistä lääkitystä jatketaan vähintään neljän vuorokauden ajan ja vähintään 48 tunnin ajan siitä, kun potilaan tila paranee. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 450–600 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein. Hoidon kokonaiskesto on 10–14 vuorokautta.

Kohdunkaulan Chlamydia trachomatis -infektion hoito:

450–600 mg klindamysiiniä suun kautta neljä kertaa vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan.

Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla:

600–1 200 mg klindamysiiniä laskimoon tai 600–1 200 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein kahden viikon ajan. Tämän jälkeen 300–600 mg suun kautta kuuden tunnin välein. Hoito kestää tavallisesti 8–10 viikkoa. Hoitoon lisätään 25–75 mg/vrk pyrimetamiinia suun kautta 8–10 viikon ajaksi. Jos pyrimetamiiniannos on tätä suurempi, potilaalle tulisi antaa lisäksi 10–20 mg/vrk foolihappoa.

Pneumocystis jiroveci AIDS-potilaalla:

600–900 mg klindamysiiniä laskimoon kuuden tunnin välein tai 900 mg laskimoon kahdeksan tunnin välein tai 300–450 mg klindamysiiniä suun kautta kuuden tunnin välein 21 vuorokauden ajan. Hoitoon yhdistetään 15–30 mg primakiinia suun kautta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klindamysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikeita ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos yliherkkyyttä tai vaikeita ihoreaktioita ilmaantuu, klindamysiinin käyttö on keskeytettävä ja potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Ruokatorvitulehduksen ja ruokatorven haavaumien riskin vuoksi on tärkeää noudattaa valmisteen antoa koskevia ohjeita (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Klindamysiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaalla, jolla on jokin munuaissairaus.

Klindamysiinin puoliintumisajan on havaittu pidentyvän potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus. Farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kun klindamysiiniä annetaan kahdeksan tunnin välein, se kumuloituu vain harvoin. Siksi annoksen pienentämistä maksasairauden yhteydessä ei pidetä välttämättömänä.

Jos hoito pitkittyy, potilaalle on tehtävä maksan ja munuaisten toimintakokeet.

Akuuteista munuaisvaurioista, kuten akuutista munuaisten vajaatoiminnasta, on ilmoitettu harvoin. Munuaisten toiminnan seuranta on harkittava potilailla, joilla on aiemmin todettu munuaisten toimintahäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti munuaistoksisia lääkkeitä (ks. kohta 4.8).

Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *Clostridioides difficile*n liikakasvuun. Sitä on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridioides difficile* -ripulin kehittymiseen, ja on antibioottihoitoon liittyvän koliitin perussyö.

Antibioottien käyttöön liittyvää pseudomembranoottista koliittia ja ripulia (*C. difficile*n aiheuttama) esiintyy useammin ja vaikea-asteisempina heikkokuntoisilla ja/tai iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) potilailla.

Ripulin yhteydessä on havaittu joskus verta ja limaa ulosteessa. Tähytyksessä on havaittu joissakin tapauksissa pseudomembraanien muodostusta. Vaikeisiin tapauksiin voi liittyä leukosytoosia, kuumetta ja vaikeita suolistokouristuksia.

Clostridioides difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tämä voi edetä koliitiksi, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8), jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä kuolemaan johtavaan. Akuutti koliitti voi edetä toksiseksi megakooloniksi, sokiksi ja peritoniitiksi.

Jos antibiootin, klindamysiini mukaan lukien, käytön aikana epäillään tai todetaan antibioottihoitoon liittyvä ripuli tai koliitti, tulee lääkkeen käyttö keskeyttää ja aloittaa heti tarpeelliset hoitotoimenpiteet. Antiperistalttisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa. Koliitin muut mahdolliset aiheuttajat olisi otettava huomioon.

Tutkimusten mukaan toksigeeninen *Clostridioides* on yleensä herkkä vankomysiinille (*in vitro*). On havaittu, että kun vankomysiiniä annetaan 125–500 mg suun kautta 7–10 vuorokauden ajan, toksiiini häviää ulostenäytteistä nopeasti ja samanaikaisesti potilaan kliininen tila paranee.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dalacin-valmistetta määrätään potilaalle, jolla on taipumusta maha-suolikanavan sairauksiin, etenkin koliittiin. Lääkkeitä, jotka aiheuttavat suolisaipaausta, tulisi välttää.

Klindamysiinin käyttö voi johtaa sille ei-herkkien organismien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Koska klindamysiini ei siirry aivo-selkäydinnesteeseen, sitä ei pidä käyttää aivokalvotulehduksen hoidossa.

Dalacin-kapselit sisältävät laktoosia. Siksi ne eivät sovi potilaalle, jolla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, mikä saattaa lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien aineiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin käytössä potilaalla, joka saa tällaista lääkitystä.

Klindamysiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on klindamysiinisulfoksidi ja vähäisempi metaboliitti N-desmetyyliklindamysiini. CYP3A4:n ja CYP3A5:n estäjät saattavat siten vähentää klindamysiinin puhdistumaa, ja näiden isoentsyymien indusoijat saattavat lisätä klindamysiinin

puhdistumaa. Voimakkaiden CYP3A4:n indusojien, kuten rifampisiin, samanaikaisen käytön yhteydessä on tarkkailtava klindamysiinin tehon mahdollista heikkenemistä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että klindamysiini ei estä CYP1A2:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2E1:tä eikä CYP2D6:ta ja se estää vain kohtalaisesti CYP3A4:ää. Tämän vuoksi kliinisesti oleelliset yhteisvaikutukset klindamysiinin ja sellaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä, jotka metaboloituvat näiden CYP-entsyymien välityksellä, ovat epätodennäköisiä.

K-vitamiiniantagonistit

Veren hyyttymistutkimusten (PT/INR) arvojen nousua ja/tai verenvuotoa on raportoitu potilailta, jotka saivat samanaikaisesti klindamysiini- ja K-vitamiiniantagonistihoitoa (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni). Tämän vuoksi K-vitamiiniantagonistihoitoa saavien potilaiden hyyttymisarvoja tulee seurata säännöllisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja kaneille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin alentunutta hedelmällisyyttä ja sikiövaurioita vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

Klindamysiini läpäisee istukan. Toistuvan annon jälkeen klindamysiinin pitoisuus lapsivedessä on ollut noin 30 % äidin verestä mitattuun pitoisuuteen verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana systeemisesti annetun klindamysiinin ei todettu nostavan synnynnäisten epämuodostumien esiintymistiheyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Dalacin kapseleita ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klindamysiinillä.

Imetys

Oraalisesti ja parenteraalisesti annettu klindamysiini saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon pitoisuuksina, jotka voivat vaikuttaa lapsen maha-suolikanavan bakteeriflooraan. Ihmisen rintamaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml.

Klindamysiinillä voi olla rintaruokituksen imeväisen maha-suolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Jos imettävä äiti tarvitsee klindamysiiniä suun kautta tai laskimoon, imetystä ei tarvitse keskeyttää, mutta mieluiten olisi käytettävä jotain vaihtoehtoisia lääkettä. Lääkitystä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan hyödyt imeväisen kehitykseen ja terveyteen, äidin kliininen klindamysiinin tarve sekä rintaruokitukselle imeväiselle klindamysiinistä tai äidin perussairaudesta mahdollisesti koituvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dalacin-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Pseudomembranoottinen koliitti*#		<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti*, emätintulehdus*
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi*, neutropenia*, trombositopenia*, leukopenia*, eosinofilia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Hermosto			Makuhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu	Oksentelu, pahoinvointi	Ruokatorven haavauma*≠, ruokatorvitulehdus*≠
Maksa ja sappi			Keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen ihottuma, nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys -oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, angioedeema*, hilseilevä ihotulehdus*, vesikellomainen ihotulehdus*, erythema multiforme, kutina, tuhkarokkomainen ihottuma*
Munuaiset ja virtsatiet			Akuutti munuaisvaurio#
Tutkimukset	Poikkeavat maksan toimintakoetulokset		

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Ks. kohta 4.4.

≠ Ruokatorvitulehdus ja ruokatorven haavaumat ovat mahdollisia etenkin, jos valmiste otetaan makuuasennossa ja/tai pienen vesimäärän kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klindamysiinille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät ole tehokkaita klindamysiinin poistamisessa seerumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Linkosamidit

ATC-koodi: J01FF01

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä. Se sitoutuu ribosomin 50S-alayksikköön ja vaikuttaa sekä ribosomin rakentumiseen että translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on yhdisteenä inaktiivinen *in vitro*, nopea hydrolyysi *in vivo* muuntaa sen antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi. Tavanomaisilla annoksilla klindamysiini on *in vitro* bakteriostaattisesti aktiivinen.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Teho on verrannollinen siihen, kuinka pitkään vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy taudinaiheuttajan pienintä estopitoisuutta (minimum inhibitory concentration, MIC) suurempana (%T > MIC).

Resistenssi

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten joko mutaatioista kohdassa, johon antibiootti rRNA:ssa sitoutuu, tai ribosomin 50S-alayksikön 23S RNA:n spesifisten nukleotidien metylaatiosta. Tällaiset muutokset voivat aiheuttaa *in vitro* ristiresistenssiä makrolideille ja streptogramiini B:lle (MLS_B-fenotyypin). Toisinaan resistenssi johtuu ribosomin proteiinien muutoksista. Makrolidit voivat indusoida klindamysiiniresistenssiä makrolidiresistenteissä eristetyissä bakteerikannoissa. Indusoitava resistenssi voidaan osoittaa kiekkomenetelmällä (kiekkodiffuusiomenetelmällä) tai elatusaineessa. Harvemmin todettuja resistenssimekanismeja ovat antibiootin modifikaatio ja aktiivinen effluksi. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Kuten monella muulla antibiootilla, myös klindamysiinillä resistenssin ilmaantuvuus vaihtelee bakteerilajin ja maantieteellisen alueen mukaan. Klindamysiiniresistenssin ilmaantuvuus on suurempaa metisilliinille resistentissä stafylokokkikannoissa ja penisilliinille resistentissä pneumokokkikannoissa kuin näille aineille herkissä organismeissa.

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Klindamysiinillä on osoitettu olevan *in vitro* aktiivisuutta seuraavien organismien useimpia eristettyjä kantoja vastaan:

Aerobiset bakteerit:

Grampositiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät kannat)

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät kannat)

Streptococcus pneumoniae (penisilliinille herkät kannat)

Beetahemolyyttiset streptokokit (ryhmät A, B, C ja G)

Viridans-ryhmän streptokokit

Corynebacterium spp.

Gramnegatiiviset bakteerit

Chlamydia trachomatis

Anaerobiset bakteerit:

Grampositiiviset bakteerit

Actinomyces spp.

Clostridium spp. (paitsi *Clostridioides difficile*)

Eggerthella (Eubacterium) spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Propionibacterium acnes

Gramnegatiiviset bakteerit

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Gardnerella vaginalis

Prevotella spp.

Sienet:

Pneumocystis jirovecii

Alkueläimet:

Toxoplasma gondii

Plasmodium falciparum

Klindamysiiniä käytetään mm. seuraavissa infektioissa:

- *Ylempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi krooninen tai toistuva risatulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus, välikorvatulehdus ja tulirotko.
- *Alempien hengitysteiden infektiot*: esimerkiksi bakteeriperäinen keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume, empyeema ja keuhkopaise.
- *Vaikeahoitoiset iho- ja pehmytkudosinfektiot*: esimerkiksi akne, furunkuloosi, selluliitti, märkärupi, paiseet, haavainfektiot, ruusu ja kynsivallitulehdukset.
- *Luu- ja niveltulehdukset*: esimerkiksi osteomyeliitti ja septinen artriitti.
- *Gynekologiset infektiot*: esimerkiksi endometriitti, selluliitti, munanjohdinten ja munasarjojen paiseet, munanjohdinten tulehdus ja kohdunkaulan alueen infektiot sekä lantion alueen tulehdussairaudet yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa. Havaintojen mukaan *Chlamydia trachomatis*in aiheuttamissa vaikeissa kohdunkaulan tulehduksissa pelkkä klindamysiinihoito riittää hävittämään kyseisen taudinaiheuttajan.
- *Intra-abdominaaliset infektiot*: esimerkiksi vatsakalvotulehdus ja paise vatsassa yhdessä gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa.
- *Sepsis ja endokardiitti*: Klindamysiinin käyttö joissakin endokardiittitapauksissa on aiheellista silloin, kun *in vitro* -kokein on osoitettu, että klindamysiinillä on asianmukaisilla pitoisuuksilla seerumissa bakterisidinen vaikutus taudinaiheuttajabakteeriin.
- *Hammasinfektiot*: esimerkiksi paise hampaan vieruskudoksessa ja periodontiitti.
- *Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla*: Klindamysiinin ja pyrimetamiiniin yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi potilailla, jotka eivät siedä tavanomaista hoitoa.
- *Pneumocystis jirovecii AIDS-potilaalla*: Jos potilas ei siedä tavanomaista hoitoa tai ei reagoi siihen riittävästi, klindamysiinihoitoon voidaan yhdistää primakiini.

Herkkyystestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle klindamysiini, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys

Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vaikea. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineen käyttökelppoisuus ainakin joissain infektioityypeissä on kyseenalainen, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa. Etenkin vaikeissa infektioiden tai hoidon epäonnistuuksissa suositellaan mikrobiologista diagnoosia taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyden todentamiseksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klindamysiini imeytyy suun kautta annettaessa nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Klindamysiini imeytyy lähes täydellisesti (90 %), eikä samanaikainen ruokailu muuta havaittavasti lääkkeen pitoisuutta seerumissa. Tavallisilla suositusannoksilla pitoisuus pysyy pienintä estävää pitoisuutta (MIC) suurempana useimpien grampositiivisten mikrobien suhteen vähintään kuusi tuntia. Klindamysiinin biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

Biotransformaatio ja eliminaatio

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan ja suoliston mikrosomeilla osoittivat, että klindamysiini hapettuu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, mihin CYP3A5 osallistuu vähäisessä määrin, jolloin muodostuu klindamysiinisulfoksidiä (päämetaboliitti) ja N-desmetyyliklindamysiiniä (vähäisempi metaboliitti).

Suurin osa klindamysiinistä metaboloituu; alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Klindamysiinin tunnettuja metaboliitteja ovat N-desmetyyliklindamysiini, klindamysiinisulfoksidi ja N-desmetyyli-klindamysiinisulfoksidi. Klindamysiini sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti.

Farmakokinetiikka lihavilla pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuisilla

Lihavia pediatriisia potilaita (ikä 2 – < 18 vuotta) ja lihavia nuoria aikuisia (ikä 18–20 vuotta) koskevien farmakokineettisten tietojen analyysin mukaan painovakioitu klindamysiinin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat verrannollisia lihavuudesta riippumatta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus:

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta.

Mutageenisuus:

Genotoksisuuskokeista rotalle on tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella-reversiotesti. Molemmat olivat negatiivisia.

Hedelmällisyysvaikutukset:

Rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksissa enintään 300 mg/kg/vrk suun kautta (noin 1,1 kertaa suurempi annos kuin suurin aikuisikäiselle ihmiselle suositeltu annos mg/m²:n pohjalta). Tällä annostuksella ei havaittu olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

Klindamysiinin toksista vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen on tutkittu antamalla rotille klindamysiiniä suun kautta ja rotille ja kaneille subkutaanisesti. Näissä eläintutkimuksissa kehitystoksisuutta todettiin vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (150 mg kapseli: 200 mg; 300 mg kapseli: 260 mg)

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi, E 171

Erytrosiini, E 127 (300 mg kapseli)

Indigokarmiini, E 132 (300 mg kapseli).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkeaineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinifosfaatti-injektionesteen kanssa: ampisilliini, natriumfenytoini, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti ja magnesiumsulfaatti.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

150 mg kapseli: PVC/Al-läpipainopakkaus: 4, 8, 24, 40 ja 100 kapselia.

300 mg kapseli: PVC/Al-läpipainopakkaus: 20, 32 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg kapseli: 11591
300 mg kapseli: 9647

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

150 mg kapseli

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.10.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007*

300 mg kapseli

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.4.1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007*

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.9.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DALACIN 150 mg kapsel

DALACIN 300 mg kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 150 mg kapsel innehåller 150 mg klindamycin (som klindamycinhydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 200 mg.

En 300 mg kapsel innehåller 300 mg klindamycin (som klindamycinhydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 260 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel.

150 mg kapsel: märkt med ”Clin 150” och ”Pfizer”, färg vit, storlek 1.

300 mg kapsel: märkt med ”Clin 300” och ”Pfizer”, färg violett, storlek 0.

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 – samt svåra infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*-stammar känsliga för klindamycin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oralt. För att undvika irritation i matstrupen ska kapslarna sväljas hela med ett fullt glas vatten och senast 30 minuter innan man lägger sig ner.

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Beroende på infektionens svårighetsgrad är dosen 600-1 800 mg/dag uppdelat på två, tre eller fyra lika stora doser.

Doseringsintervall vid indikationerna

Sjukhusbehandling av bäckeninflammation:

Behandling ska inledningsvis ges intravenöst (se produktresumén för Dalacin 150 mg/ml injektionsvätska, lösning). Intravenös behandling ska pågå i minst 4 dagar och i minst 48 timmar efter att patientens tillstånd förbättrats. Behandlingen fortsätter sedan med 450-600 mg klindamycin peroralt var 6:e timme. Total behandlingstid är 10-14 dagar.

Behandling av cervicit orsakad av Chlamydia trachomatis:
450-600 mg klindamycin peroralt fyra gånger dagligen i 10-14 dagar.

Toxoplasmaencefalit hos AIDS-patienter:
600-1 200 mg klindamycin intravenöst, eller 600-1 200 mg klindamycin peroralt var 6:e timme i två veckor, följt av 300-600 mg peroralt var 6:e timme. Behandling pågår vanligen i 8-10 veckor. En daglig peroral dos om 25-75 mg pyrimetamin läggs till behandlingen i 8-10 veckor. Vid högre pyrimetamindoser ska patienten även få folsyra 10-20 mg/dag.

Pneumocystis jiroveci hos AIDS-patienter:
600-900 mg klindamycin intravenöst var 6:e timme, eller 900 mg intravenöst var 8:e timme, eller 300-450 mg klindamycin peroralt var 6:e timme i 21 dagar. En peroral dos om 15-30 mg primakin en gång dagligen läggs till behandlingen i 21 dagar.

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).

På grund av risk för esofagit och esofagealt sår är det viktigt att se till att administreringsinstruktionerna följs (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Klindamycindosen behöver inte justeras hos patienter med njursjukdomar.

Hos patienter med måttlig eller svår leversjukdom har förlängd halveringstid för klindamycin noterats. 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 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).

Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala bakteriefloran i kolon och leder till överväxt av *Clostridioides 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 *Clostridioides 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 *Clostridioides* 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 cerebrospinalvätska ska det inte användas för behandling av meningit.

Dalacin kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör därför inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 klindamycin-sulfoxid 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 därför 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

Studier av reproduktionstoxicitet vid peroral och subkutan administrering till råtta 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 tillförlitliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

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

Amning

Peroralt och parenteralt administrerat klindamycin kan utsöndras i bröstmjölks i koncentrationer som kan påverka bakteriefloran i magtarmkanalen hos barnet. Koncentrationerna i bröstmjölks har rapporterats variera mellan < 0,5 till 3,8 mikrog/ml.

Klindamycin kan orsaka biverkningar på magtarmfloran hos ammade barn såsom diarré eller blod i avföringen, samt hudutslag. Om en kvinna som ammar måste 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 övervägas, sammantaget med moderns kliniska behov av klindamycin och eventuell negativ inverkan på barnet som ammas av klindamycin eller av moderns underliggande sjukdom.

Fertilitet

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

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

I tabellen nedan redovisas biverkningar 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>Clostridioides difficile</i> -kolit*, vaginal infektion*
Blodet och lymfsystemet			agranulocytos*, neutropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*, eosinofili
Immunsystemet			anafylaktisk chock*, anafylaktoid reaktion*, anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet			dysgeusi
Magtarmkanalen	diarré, buksmärta	kräkningar, illamående	esofagealt sår*≠, esofagit*≠
Lever och gallvägar			gulsot*
Hud och subkutan vävnad		makulopapulöst utslag, urtikaria	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*, erythema multiforme, klåda, morbilliformt hudutslag*
Njurar och urinvägar			akut njurskada#
Undersökningar	avvikande leverfunktionsvärden		

* Biverkning identifierad efter godkännandet för försäljning

Se avsnitt 4.4.

≠ Möjlig förekomst av esofagit och esofagealt sår, särskilt om kapseln tas i liggande position och/eller med en liten mängd vatten.

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 hydrolysis *in vivo* omvandlar föreningen till antibakteriellt aktivt klindamycin. I normala doser uppvisar klindamycin bakteriostatisk aktivitet *in vitro*.

Farmakokinetiskt-farmakodynamiskt förhållande

Effekten beror på hur länge läkemedlets koncentration ligger över minsta hämmande koncentration (minimum inhibitory concentration, 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 ribosomala subenheten 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 makrolidresistenta 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 bakteriearten och det geografiska området. Resistensen mot klindamycin är högre bland meticillinresistenta stafylokockisolat och penicillinresistenta pneumokockisolat än bland organismer som är känsliga för dessa agens.

Klinisk effekt mot specifika patogener

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 *Clostridioides difficile*)
Eggerthella (Eubacterium) spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp. (*Fingoldia magna*, *Micromonas micros*)

Propionibacterium acnes

Gramnegativa bakterier

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Gardnerella vaginalis

Prevotella spp.

Svampar:

Pneumocystis jirovecii

Protozoer:

Toxoplasma gondii

Plasmodium falciparum

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: t.ex. parodontal abscess och parodontit.
- *Toxoplasmaencefalit* hos AIDS-patienter: Klindamycin har visat sig ha effekt när det kombineras med pyrimetamin för behandling av patienter som inte tolererar konventionell behandling.
- *Pneumocystis jirovecii* hos AIDS-patienter: Primakin kan ges som tillägg till klindamycin om patienten inte tolererar konventionell behandling eller om adekvat respons på läkemedlet inte uppnås.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för klindamycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalens för förvärvad resistens

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.

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 kvarstår koncentrationen över 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

När det gäller studier av gentoxicitet har mikrokärntest på råttor och Ames test av omvänd mutation i *Salmonella*-bakterier. 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

Laktosmonohydrat (150 mg-kapsel: 200 mg, 300 mg-kapsel: 260 mg)

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Talk

Kapselskal:

Gelatin

Titandioxid, E 171

Erytrocin, E 127 (300 mg-kapsel)

Indigokarmin, E 132 (300 mg-kapsel).

6.2 Inkompatibiliteter

Följande substanser är fysikaliskt inkompatibla med klindamycinfosfat injektionsvätska, lösning: ampicillin, fenytoinnatrium, barbiturater, aminofyllin, kalciumglukonat och magnesiumsulfat.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg-kapsel: PVC/Al-blistar: 4, 8, 24, 40 och 100 kapslar.

300 mg-kapsel: PVC/Al-blistar: 20, 32 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

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

150 mg-kapsel: 11591

300 mg-kapsel: 9647

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

150 mg-kapsel

Datum för det första godkännandet: 17.10.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2007

300 mg-kapsel

Datum för det första godkännandet: 20.4.1988

Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.9.2024