



PRODUKTRESUMÉ

for

Dalacin, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
3181

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Dalacin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Clindamycin 150 mg/ml som clindamycinfosfat

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Benzylalkohol 9,45 mg/ml og natrium 8,9 mg/ml (svarende til natrium 0,387 mmol/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Alvorlige infektioner forårsaget af clindamycinfølsomme bakterier.

4.2 Dosering og administration
Individuel og afhængig af infektionens art.

Dosering

Voksne:

Intramuskulært og intravenøst: 1200-2700 mg/dag fordelt på 2-4 doser.

Doser op til 4800 mg/dag er set anvendt.

Maksimal anbefalet enkeltdosering intramuskulært er 600 mg.

Den sædvanlige daglige dosis af Dalacin til voksne til behandling af infektioner i abdominalområdet, i bækkenet hos kvinder og andre komplicerede eller alvorlige infektioner er 2400-2700 mg fordelt på 2-4 doser.

Mindre komplicerede infektioner forårsaget af mere følsomme mikroorganismer kan muligvis respondere på lavere doser à 1200-1800 mg/dagligt fordelt på 3-4 doser.

Børn over 1 måned:

Intramuskulært og intravenøst: 20-40 mg/kg/dag fordelt på 3-4 doser (se pkt. 4.4).

Dalacin skal doseres baseret på den totale kropsvægt uanset overvægt (se pkt. 5.2).

Ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion:

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion:

Hos patienter med moderat til svær leverlidelse er der set en øget halveringstid for clindamycin. Hvis clindamycin gives hver 8. time, ses akkumulation kun sjældent. Derfor er dosisreduktion ikke nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Administration

Dalacin skal anvendes ufortyndet ved intramuskulær administration.

Dalacin skal fortyndes ved intravenøs administration.

Dalacin injektionsvæske må ikke gives som intravenøs bolusinjektion, men skal gives som intravenøs infusion. For hurtig intravenøs injektion af ufortyndet clindamycin kan medføre hjertestop.

Tilsættes isotonisk natriumklorid eller isotonisk glukose. Koncentrationen af clindamycin bør ikke overstige 18 mg/ml, og infusionshastigheden bør ikke overstige 30 mg/min. På 1 time bør ikke infunderes mere end 1200 mg.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for clindamycin, lincomycin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Dalacin injektionsvæske indeholder benzylalkohol og må derfor ikke administreres til premature eller nyfødte børn.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges (se pkt. 5.1).

Der er set alvorlige overfølsomhedsreaktioner, såsom alvorligt lægemiddelinduceret hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Steven-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) hos patienter der behandles med clindamycin. Hvis overfølsomhedsreaktioner eller alvorlige hududslæt forekommer, skal clindamycin seponeres og relevant behandling indledes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Dette lægemiddel indeholder 9,45 mg benzylalkohol pr. ml. Konserveringsmidlet benzylalkohol er fundet at være associeret med alvorlige bivirkninger, herunder ”gasping syndrome” og død hos pædiatriske patienter. Selvom de terapeutiske doser for dette lægemiddel normalt indeholder en væsentlig lavere mængde benzylalkohol end de mængder,

der er rapporteret i forbindelse med ”gasping syndrom”, er mængden af benzylalkohol, som kan forårsage toksicitet dog ukendt. Risikoen for benzylalkohol-toksicitet afhænger af den administrerede mængde samt leverens og nyrernes afgiftningskapacitet. Præmature og spædbørn med lav fødselsvægt har en større risiko for at udvikle toksicitet (se pkt. 4.3). Benzylalkohol kan give forgiftningsreaktioner og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år.

Clindamycinfosfat må ikke injiceres intravenøst ufortyndet som en bolus, men skal infunderes over mindst 10-60 minutter som oplyst i pkt. 4.2.

Clindamycin bør ikke anvendes til behandling af meningitis, da dette ikke penetrerer tilstrækkeligt til cerebrospinalvæsken.

Anvendelse af clindamycin kan forårsage overvækst af resistente mikroorganismer, specielt gærsvamp.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Ved længere tids behandling bør lever- og nyrefunktion monitoreres. Dosisreduktion er ikke nødvendig ved nyrelidelser. Hos patienter med moderat til svær leverlidelse er halveringstiden af clindamycin forlænget, men farmakokinetiske undersøgelser har vist, at hvis det gives med 8 timers intervaller, ses akkumulation kun sjældent, hvorfor dosisreduktion heller ikke er nødvendig her (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale lidelser

Behandling med antibiotika ændrer den normale tarmflora i colon og kan dermed forårsage overvækst af *Clostridium difficile*. Dette er set efter anvendelse af næsten alle antibiotika, herunder også clindamycin. *Clostridium difficile* producerer toksinerne A og B, der medvirker til udvikling af *Clostridium difficile*-associeret diarré (CDAD) og er den primære årsag til ”antibiotika associeret diarré”.

Det er vigtigt at overveje diagnosen CDAD hos patienter, der får diarré efter administration af antibiotika. Dette kan udvikle sig til colitis, inklusiv pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.8) som kan variere fra mild til fatal colitis. Hvis der er mistanke eller konstateret antibiotika – associeret diarré eller antibiotika-associeret colitis skal behandling med clindamycin stoppes og passende behandling skal straks iværksættes. Lægemidler som hæmmer peristaltikken er kontraindiceret i denne situation.

Dette lægemiddel indeholder 8,9 mg natrium pr. ml. Den maximale anbefalede daglige dosis af Dalacin på 2700 mg/dag indeholder 160,2 mg natrium. Dette svarer til 8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hvis behandlingen er langvarig, bør der foretages undersøgelser af lever- og nyrefunktionen.

Der er enkelte gange indberettet tilfælde af akut nyreskade, herunder akut nyresvigt. Hos patienter med forudeksisterende renal dysfunktion, eller som samtidig tager nefrotoksiske lægemidler, bør overvågning af nyrefunktionen overvejes (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Clindamycin kan potentielt virkningen af neuromuskulære blokkere. Dalacin bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der får disse lægemidler.

Vitamin K antagonister

Forhøjet koagulationstest (PT/INR) og/eller blødning er blevet rapporteret hos patienter der er i behandling med clindamycin i kombination med en vitamin K antagonist (f.eks. warfarin, acenocoumarol og fluindion). Koagulationstests skal derfor følges tæt hos patienter der er i behandling med vitamin K antagonister.

Clindamycin metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5 til den primære metabolit clindamycinsulfoxid og sekundære metabolit N-desmethylclindamycin. Derfor kan hæmmere af CYP3A4 og CYP3A5 nedsætte clindamycin-clearance, og induktorer af disse isoenzymer kan øge clindamycin-clearance. Ved tilstedeværelse af stærke CYP3A4-induktorer, herunder rifampicin, monitoreres for manglende effekt af behandlingen.

In vitro forsøg indikerer at clindamycin ikke hæmmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6 og kun i moderat grad hæmmer CYP3A4. Af denne grund er klinisk vigtige interaktioner mellem clindamycin og samtidig indgivne lægemidler metaboliseret af disse CYP enzymer usandsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Benzylalkohol kan passere placenta (se pkt. 4.4).

Dalacin bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, da clindamycin passerer placenta hos mennesker. Efter flere doser er koncentrationen i fostervandet ca. 30 % af moderens blodkoncentration.

I kliniske studier har systemisk administration af clindamycin til gravide kvinder i 2. og 3. trimester ikke været forbundet med øget hyppighed af medfødte abnormaliteter. Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med gravide kvinder i første trimester.

Amning:

Clindamycin udskilles i modermælk i varierende grad i koncentrationer fra <0,5 til 3,8 µg/ml.

Clindamycin kan potentielt have negativ indvirkning på det ammede barns tarmflora med symptomer som diarre eller blod i afføringen eller udslæt. Det anbefales ikke at anvende oral eller intravenøs clindamycin i ammeperioden, og der skal tages stilling til enten at afbryde amningen eller vælge en anden behandlingsmulighed. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes i forhold til moderens kliniske behov for clindamycin.

Fertilitet:

Fertilitetsforsøg på rotter der fik oralt clindamycin, viste ingen tegn på fertilitetsforstyrrelser eller påvirkning af paringsevnen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Clindamycin har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

4.8 Bivirkninger

Hyppighed af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale, overvejende diarré. Gastrointestinale bivirkninger optræder hos ca. 8 % af patienterne.

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Pseudomembranøs colitis* <i>Clostridium difficile</i> colitis*, vaginal infektion*
Blod og lymfesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Eosinofili Agranulocytose*, neutropeni*, trombocytopeni*, leukopeni*
Immunsystemet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Anafylaktisk shock*, anafylaktoide reaktioner*, anafylaktiske reaktioner*, overfølsomhed*
Nervesystemet Ikke almindelig ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Neuromuskulær blokade, smagsforstyrrelser
Hjerte Ikke almindelig ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Hjertestop ved for hurtig i.v. indgift (se evt. pkt. 4.2)
Vaskulære sygdomme Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Tromboflebit Hypotension ved for hurtig i.v. indgift (se evt. pkt 4.2)
Mave-tarmkanalen Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($> 1/1.000$ og $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$, inklusiv enkeltstående tilfælde)	Diarré Abdominale smerter, opkastning, kvalme Dyspepsi
Lever- og galdeveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Gulsot*

Hud og subkutane væv Almindelig (>1/100 og <1/10)	Makulopapuløst udslæt
Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100)	Urticaria
Sjælden (>1/10.000 og <1/1.000)	Erythema multiforme, pruritus
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson syndrom (SJS)*, lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)*, angioødem*, eksfoliativ dermatitis*, vesikulo-bulløs dermatitis*, morbilliform udslæt*
Nyrer og urinveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Akut nyreskade [#]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100)	Smerter efter i.m. injektion, abscesdannelse efter i.v. injektion
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Lokalirritation efter i.m. injektion*
Undersøgelser Almindelig (>1/100 og <1/10)	Abnorm leverfunktionstest

*Bivirkninger identificeret efter markedsføring.

[#]Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er kvalme, opkastning og diarré.

Hæmodialyse og peritoneal dialyse er ikke effektive behandlingsmetoder til at fjerne clindamycin fra serum.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, lincosamider.
ATC-kode: J 01 FF 01.

Virkningsmekanisme

Clindamycin er et lincosamid-antibiotikum, der hæmmer den bakterielle proteinsyntese. Det binder sig til 50S sub-enheden af det bakterielle ribosom, og påvirker både syntese og translationsprocessen i ribosomer. Selvom clindamycinfosfat er inaktivt *in vitro*, omdannes stoffet ved hurtig *in vivo* hydrolyse dette stof til det antibakterielt aktive clindamycin. Clindamycin udviser bakteriostatisk aktivitet *in vitro* ved normale doser.

Farmakodynamisk virkning

Effekten er relateret til den tidsperiode, hvor lægemiddelstofniveauet overstiger den mindste hæmmende koncentration (MIC) for patogenet (% T/MIC).

Resistens

Resistens over for clindamycin skyldes som regel mutationer på bindingsstedet for antibiotika på rRNA eller methylering af specifikke nukleotider i 23S-RNA'et på 50S sub-enheden af det bakterielle ribosom. Disse ændringer kan være afgørende for *in vitro* krydsresistens over for makrolider og gruppe B streptograminer (MLS_B-resistens). Resistens skyldes somme tider ændringer i ribosomale proteiner. Resistens over for clindamycin kan muligvis induceres af makrolider i makrolidresistente bakterielle isolater. Inducerbar resistens kan påvises ved en disktest (D-zone test) eller i medium. Mindre hyppige resistensmekanismer omfatter ændring af antibiotikum og aktivt effluks. Der er fuldstændig krydsresistens mellem clindamycin og lincomycin. Som med mange antibiotika varierer forekomsten af resistens i forhold til bakterieart og geografisk område. Forekomsten af resistens over for clindamycin er højere blandt methicillinresistente stafylokokisolater og penicillinresistente pneumokokisolater end blandt organismer, der er følsomme over for disse stoffer.

Antimikrobiel aktivitet

Det er påvist, at clindamycin er aktiv *in vitro* mod de fleste isolater fra følgende organismer:

Aerobe bakterier

Gram-positive bakterier

- *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme isolater)
- Koagulase-negative stafylokokker (methicillin-følsomme isolater)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-følsomme isolater)
- Beta-hæmolytiske streptokokker, gruppe A, B, C og G
- Viridansgruppe-streptokokker
- *Corynebacterium* spp.

Andre bakterier

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bakterier

Gram-positive bakterier

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (undtagen *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.

Svampe

- *Pneumocystis jirovecii*

Protozoer

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Breakpoints

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens anbefales, især ved behandling af alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertvurdering, hvis den lokale resistensprævalens er på et niveau, der gør anvendeligheden af lægemiddelstoffet tvivlsomt især ved visse typer infektioner. Ved alvorlige infektioner eller fejlslagen behandling anbefales det at foretage mikrobiologisk diagnose med verifikation af patogenet og dets følsomhed over for clindamycin.

For systemisk administrerede antibiotika defineres resistens i Danmark i henhold til de følsomhedstolkningskriterier (breakpoints), som er etableret af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er angivet nedenfor.

Tabel 1. EUCAST's følsomhedstolkningskriterier for clindamycin

Organisme	MIC-breakpoints (mg/l)		Zonediameter breakpoints (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</i> <i>pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
<i>Viridansgruppe- streptokokker</i>	0,5	0,5	19	19
Gram-positive anaerobe bakterier	4	4	NA	NA
Gram-negative anaerobe bakterier	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20
^a Diskindhold: 2 µg clindamycin, diskdiameter: 6 mm NA = ikke relevant, S = følsom, R = resistent				

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Clindamycin penetrerer godt til forskellige væv og er således et alternativ ved svært tilgængelige infektionsfoci såsom bløddelsinfektioner samt akut og kronisk osteomyelitis. Plasmahalveringstid 2,4 timer. Proteinbinding ca. 90 %. Udskilles kun i ringe grad gennem nyrerne. Efter parenteral indgift genfindes ca. 15 % af den indgivne dosis i urinen. Udskilles hovedsageligt med galden.

Serum-halveringstiden for clindamycin øges let hos patienter med markant nedsat nyrefunktion. Hæmodialyse og peritoneal dialyse er ikke effektive behandlingsmetoder til at fjerne clindamycin fra serum. Clindamycinkoncentrationer i serum øges lineært med øget dosis. Serumniveauer overstiger MIC (minimumshæmmende koncentration) for de fleste indicerede bakterier i mindst 6 timer efter administration af de sædvanligt anbefalede doser. Clindamycin fordeles i stor udstrækning til legemsvæsker og væv (inklusiv knogler).

In vitro forsøg med human lever og intestinalmikrosomer viste at clindamycin primært oxideres af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5, som danner clindamycinsulfoxid og en sekundær metabolit N-desmethylclindamycin.

Omtrent 10 % udskilles i urinen og 3,6 % i fæces. Resten udskilles som inaktive metabolitter. Der nås ikke signifikant niveau af clindamycin i cerebrospinalvæsken, selv ved inflammation af hjerne- og rygmarvshinder.

Farmakokinetiske studier med ældre forsøgspersoner (61-79 år) og yngre voksne (18-39 år) indikerer, at alder alene ikke ændrer clindamycins farmakokinetik (clearance, eliminationshalveringstid, fordelingsvolumen og område under serumkoncentrationstidskurven efter i.v. administration af clindamycinphosphat.

Overvægtige pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år og overvægtige voksne i alderen 18 til 20 år

En analyse af farmakokinetiske data hos overvægtige pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år og overvægtige voksne i alderen 18 til 20 år viste, at clindamycin-clearance og fordelingsvolumen normaliseret for total kropsvægt er sammenlignelig uanset overvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet:

Der er ikke gennemført langtidsforsøg på dyr med clindamycin med henblik på at vurdere karcinogenetisk potentiale.

Mutagenicitet:

Udførte genotoksiske tests omfatter en mikronucleus test i rotter og en Ames Salmonella Reversion test. Resultater fra begge tests var negative.

Reproduktionstoksicitet:

I forsøg vedrørende embryo-føtal udvikling hos rotter ved oral dosering og forsøg vedrørende embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner ved subkutan dosering blev der kun observeret udviklingstoksicitet ved doser, som medførte maternel toksicitet.

Reproduktionstoksicitetsforsøg på rotter og kaniner, der fik oralt (kun rotter) og subkutan clindamycin, viste ingen tegn på fertilitetsforstyrrelser eller fosterbeskadigende egenskaber, dog med undtagelse af doser som førte til maternel toksicitet. Resultater fra reproduktionsforsøg på dyr kan ikke umiddelbart overføres til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Benzylalkohol, dinatriumedetat, natriumhydroxid (pH-justering), vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Følgende stoffer er fysisk uforlidelige med clindamycin: Ampicillin, fenytoin, barbiturater, aminofyllin, calciumgluconat og magnesiumsulfat.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ampuller.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**
06418
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
3. oktober 1975
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
31. juli 2023