

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dalacin® – Lotion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Lotion enthält 10 mg Clindamycin als Clindamycin-Phosphat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Cetostearylalkohol (25 mg/g), Isostearylalkohol (25 mg/g), Methylparahydroxybenzoat (3 mg/g)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer bis cremefarbiger Emulsion zur Anwendung auf der Haut

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündliche und pustulöse Formen der Akne vulgaris

Dalacin - Lotion ist eine nicht fettende, reizarme Emulsion. Die Zubereitung ist daher besonders für die Aknetherapie bei empfindlicher, trockener oder spröder Haut geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Dalacin – Lotion wird zweimal täglich nach sorgfältiger Reinigung und Trocknung der Haut dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen.

Um einen guten Behandlungserfolg zu erzielen, soll die Anwendungsdauer mindestens sechs bis acht Wochen betragen. Wenn es das Krankheitsbild erfordert, kann die Therapie auf bis zu sechs Monate verlängert werden.

Lässt ein bereits eingetretener Erfolg nach mehrmonatiger Anwendung nach, kann eine Resistenzentwicklung erfolgt sein. Eine vierwöchige Behandlungsunterbrechung stellt die ursprünglich gute Empfindlichkeit der Keime gegenüber Clindamycin wieder her.

Das Fläschchen ist vor Gebrauch gut zu schütteln.

Kinder bis 12 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern bis zu 12 Jahren wurde nicht untersucht, daher kann eine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht generell empfohlen werden.

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor, daher kann eine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht generell empfohlen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund der geringen systemischen Resorption nach topischer Anwendung ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clindamycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Lincomycin
- Antibiotika-assoziierte Colitis in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orales und parenterales Clindamycin wird wie die meisten anderen Antibiotika mit schwerer Diarrhoe und pseudomembranöser Colitis in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung der topischen Darreichungsform von Clindamycin führt zu einer Resorption des Antibiotikums durch die Hautoberfläche. (siehe Abschnitt 5.2).

Diarrhoe und Colitis (gekennzeichnet durch anhaltend starke Diarrhöe, abdominelle Krämpfe, Leukozytose und Fieber) wurden in Verbindung mit topischem Clindamycin in seltenen Fällen berichtet. Daher sollte der behandelnde Arzt auf das mögliche Auftreten von Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe oder Colitis achten. Im Falle einer signifikanten oder länger anhaltenden Diarrhoe sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und entsprechende diagnostische Verfahren und eine entsprechende Therapie sind nach Bedarf einzuleiten.

Diarrhoe, Colitis und pseudomembranöse Colitis können bis zu einige Wochen nach Beendigung einer oralen oder parenteralen Therapie mit Clindamycin auftreten.

Eine auf klinischen Symptomen basierende Diagnose sollte durch einen endoskopischen Nachweis von pseudomembranöser Colitis erhärtet werden. Eine zusätzliche Bestätigung stellt die Stuhlkultur für *Clostridium difficile* auf selektiven Nährmedien mit Toxintest dar.

Eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis kann lebensbedrohlich sein. Tritt eine signifikante oder länger anhaltende Diarrhöe auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Die in der Lotion enthaltenen Bestandteile Cetylstearyl- und Isostearylalkohol können örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Der in der Lotion enthaltene Bestandteil Methylparahydroxybenzoat kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Eine intensive Sonnen- bzw. UV-Bestrahlung ist einige Tage vor und während der Behandlung mit Dalacin-Lotion zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für systemisch verabreichtes Clindamycin wurde eine neuromuskuläre Blockadewirkung gezeigt, die die Wirkung anderer neuromuskulärer Hemmstoffe verstärken könnte. Bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher bei der Anwendung entsprechende Vorsicht geboten.

Zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Im Allgemeinen ist während der Schwangerschaft und Stillzeit durch die hormonelle Umstellung kein Aknetherapeutikum notwendig.

Schwangerschaft

Clindamycin darf während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich. Es gibt keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen während des ersten Trimenons der Schwangerschaft.

In klinischen Studien an schwangeren Frauen war die systemische Anwendung von Clindamycin während des zweiten und dritten Trimenons mit keiner erhöhten Häufigkeit von angeborenen Anomalien oder Fehlbildungen verbunden.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen mit oraler und subkutaner Anwendung erbrachten keine Hinweise auf eine Schädigung des Fetus durch Clindamycin, außer bei Dosen die auch bei den Muttertieren toxisch waren. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind nicht immer auf den Menschen übertragbar.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clindamycin nach topischer Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden wird. Nach systemischer Anwendung wurde Clindamycin allerdings in einer Konzentration von < 0,5 bis 3,8 µg/ml in der Muttermilch nachgewiesen.

Clindamycin kann nachteilige Auswirkungen auf die Magen-Darm-Flora des gestillten Säuglings haben, wie Durchfall oder Blut im Stuhl, sowie Hautausschlag verursachen. Die Entwicklungs- und Gesundheitsvorteile des Stillens sind zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an Clindamycin und den möglichen nachteiligen Auswirkungen auf das gestillte Kind durch Clindamycin oder durch die zugrundeliegende Erkrankung der Mutter, zu berücksichtigen.

Wenn Clindamycin von der Mutter benötigt wird, muss das Stillen nicht unterbrochen werden, aber ein alternatives Arzneimittel mag bevorzugt werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien an oral mit Clindamycin behandelten Ratten erbrachten keinen Hinweis auf Wirkungen auf die Fertilität oder die Paarungsfähigkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clindamycin hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden die aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Nebenwirkungen, die aus den Erfahrungen nach der Marktzulassung berichtet wurden, werden in Kursivschrift angezeigt. Die Häufigkeitskategorien werden nach den folgenden Kriterien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis <1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis <1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						<i>Follikulitis einschließlich gramnegativer Follikulitis</i>
Augenerkrankungen						<i>Augenschmerzen Brennen und Reizung der Augen</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Gastrointestinale Beschwerden	Durchfall		<i>pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4) Bauchschmerzen</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreizung, Urtikaria Trockene Haut	Seborrhoe				<i>Kontaktdermatitis</i>

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Topisch angewendetes Clindamycin kann in ausreichenden Mengen resorbiert werden, um systemische Wirkungen hervorzurufen. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind bei der Elimination von Clindamycin aus dem Serum unwirksam.

Im Falle einer Überdosierung sind je nach Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Aknemittel, Antiinfektiva zur Behandlung der Akne; ATC Code: D10AF01

Wirkmechanismus

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum, das die bakterielle Proteinbiosynthese hemmt. Es bindet an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und beeinträchtigt sowohl die Zusammenlagerung der Ribosomen als auch den Translationsprozess. Clindamycin-Phosphat ist *in vitro* inaktiv, wird aber *in vivo* durch rasche Hydrolyse in das antibakteriell wirksame Clindamycin umgewandelt.

Das Antibiotikum Clindamycin besitzt eine stark antibakterielle Wirksamkeit gegen grampositive Mikroorganismen, einschließlich *Propionibacterium acnes*, gegen die meisten Penicillin-resistenten und Penicillinase-bildenden Staphylokokken sowie gegen bestimmte Anaerobier.

Es wurde nachgewiesen, dass Clindamycin *in vitro* gegen Isolate von anaeroben grampositiven, nicht sporenbildenden Bazillen wirkt. Es inhibiert *in vitro* alle getesteten *Propionibacterium acnes*-Kulturen

(MHK 0,4 µg/ml). Der Anteil der als komedogen und hautreizend geltenden Fettsäuren auf der Hautoberfläche geht nach der Clindamycin-Applikation von etwa 14 % auf 2 % zurück.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers (%T > MHK) liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clindamycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S rRNA (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist.

Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS_B-Phänotyp und sind daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS_B-Resistenz selektiert werden.

Die Resistenz von *Propionibacterium acnes* gegenüber Clindamycin kann durch Mutationen an der rRNA-Bindungsstelle des Antibiotikums oder durch Methylierungen von spezifischen Nukleotiden an der 23S-rRNA der 50S-Untereinheit verursacht werden. Diese Veränderungen können zur Kreuzresistenz gegenüber Makroliden und Streptogramin B (MLS_B-Phänotyp) führen.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B.

Die Resistenz wird normalerweise durch die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für systemisch applizierte Antibiotika festgelegten Empfindlichkeitskategorien (Grenzwerte) bestimmt. Diese Grenzwerte können für topisch appliziertes Clindamycin weniger relevant sein. Obwohl Clindamycin nicht speziell genannt wird, hat EUCAST vorgeschlagen, dass für topisch angewendete antimikrobielle Mittel die Resistenz eher durch epidemiologische Cut-off-Werte (ECOFFS) als durch die für die systemische Verabreichung bestimmten klinischen Grenzwerte definiert werden könnte.

Jedoch wurden MHK-Verteilungen und ECOFFS von EUCAST für *P. acnes* nicht veröffentlicht. Basierend auf Korrelationen zwischen klinischen Ergebnissen von zwei Studien bei Aknepatienten (n=44) und den Clindamycin-MHKs für ihre *P.-acnes*-Isolate werden Werte bis zu 256 mg/l für topisch appliziertes Clindamycin als sensibel angesehen.

Eine belgische Anwendungsbeobachtung (2011-2012) bezüglich anaerober Bakterien umfasste 22 *P.-acnes*-Isolate, 95,5 % waren sensibel für Clindamycin. Eine frühere europäische Anwendungsbeobachtung, die 304 Isolate von *P. acnes* umfasste, hatte von einer Resistenzrate von 15 % gegenüber Clindamycin berichtet. In dieser Studie wurde jedoch ein Empfindlichkeitsgrenzwert von ≤ 0,12 mg/l verwendet, der deutlich unter dem aktuellen Grenzwert von 4 mg/l liegt. Obwohl keine individuellen Daten verfügbar sind, betrug der in dieser Studie angegebene MIC₉₀-Wert 0,25 mg/l; i.e., 90 % oder mehr der Isolate wiesen MICs deutlich unter 4 mg/l auf.

Grenzwerte

Die Testung von Clindamycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt. Diese Grenzwerte basieren auf einer Verwendung bei systemischen Infektionen.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

(andere Streptokokken)		
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Häufigkeit einer erworbenen Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Clindamycin bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp. ° (außer <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Prevotella</i> spp. °
<i>Propionibacterium</i> spp. °
<i>Veillonella</i> spp. °
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> s
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>

<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption Nach topischer Applikation kommt es zu einer geringfügigen Resorption durch die Haut.

Verteilung

Nach mehrmaliger topischer Applikation des Arzneimittels ist der Clindamycin-Serumspiegel sehr gering (0 - 3 ng/ml).

Clindamycin wurde nach vierwöchiger Applikation der topischen Lösung in einer durchschnittlichen Konzentration von 597 mcg/g in Komedonen von Akne-Patienten nachgewiesen.

Biotransformation

Das in vitro inaktive Clindamycin-Phosphat wird durch Phosphatasen der Haut in die mikrobiologisch aktive Clindamycin-Base gespalten.

Elimination Weniger als 0,2 % der verabreichten Dosis wird über den Harn als Clindamycin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien mit Clindamycin zur Feststellung des karzinogenen Potentials durchgeführt.

Mikronucleus und Ames Test an Ratten erbrachten keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

Eine Studie an Ratten, die oral bis zu 300 mg/kg/Tag Clindamycin erhielten, zeigte keinen Einfluss auf Fertilität oder Trächtigkeit.

In Untersuchungen zur embryonal-fetalen Entwicklung an Ratten mit oraler Verabreichung und an Ratten und Kaninchen mit subkutaner Verabreichung wurde, außer bei maternal-toxischen Dosen, keine Entwicklungstoxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol

Natrium-Lauroyl-Sarcosinat

Stearinsäure

Lexemul T

Cetostearylalkohol

Isostearylalkohol
Gereinigtes Wasser
Methylparahydroxybenzoat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In der Packung befindet sich ein Fläschchen aus Polyethylen mit einer Verschlusskappe aus Polypropylen. Das Fläschchen enthält 30 ml Lotion.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20589

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten