

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalacin 10 mg/ml emulsio iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: setostearyylialkoholi 25 mg/ml, metyyli parahydroksibentsoaatti 3 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsio iholle.

Valkoinen tai lähes valkoinen emulsio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikea tai vaikea acne vulgaris.

Hoito suositellaan aloitettavaksi ihotautien erikoislääkärin toimesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ohut kerros Dalacin-emulsiota levitetään puhdistetulle ja kuivatulle aknealueelle kaksi kertaa vuorokaudessa. Hoidon enimmäiskesto on 3 kuukautta.

Pulloa tulee ravistaa juuri ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

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

Aikaisemmin havaittu antibioottihoitoon liittynyt pseudomembranoottinen koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suun kautta annettavaan ja parenteraaliseen klindamysiinihoitoon on, useimpien muiden antibioottien tavoin, liittynyt vaikeaa ripulia tai pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Käytettäessä paikallisesti annosteltavaa klindamysiiniä antibiootti imeytyy elimistöön iholta. Paikallisesti käytetyn klindamysiinin yhteydessä on joskus raportoitu ripulia ja koliittia. Hoitavan lääkärin on kuitenkin otettava

antibiootihoidon yhteydessä huomioon ripulin tai koliitin riski. Jos potilaalle ilmaantuu merkittävää tai pitkittynyttä ripulia, on lääkehoito lopetettava, tehtävä diagnoosi ja annettava tarpeen mukaan hoitoa.

Ripulin, koliitin ja pseudomembranoottisen koliitin on havaittu alkaneen jopa useamman viikon kuluttua sen jälkeen, kun suun kautta annettu ja paranteraalinen klindamysiinihoito on lopetettu.

Dalacin-emulsiossa on apuaineena alkoholia, joka voi aiheuttaa kirvelyä tai ärsytystä silmissä, limakalvoilla ja rikkoutuneella iholla. Varovaisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei pääsisi silmiin eikä limakalvoille. Jos näin kuitenkin käy, kyseinen alue on huuhdeltava kylmällä vedellä.

Dalacin emulsio sisältää setostearyylialkoholia ja isostearyylialkoholia, jotka voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) sekä metyyliiparahydroksibentsoaattia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu olevan hermo-lihasliitosta lamaavia ominaisuuksia, mikä voi lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien lääkkeiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin annossa tällaisia lääkkeitä saaville potilaille.

Ristiresistenssiä on havaittu klindamysiinin ja linkomysiinin välillä. Paikallisesti annosteltavalla klindamysiinillä ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Klindamysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu antagonismia *in vitro*.

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.

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

Klindamysiiniä voi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi tarpeelliseksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö paikallisesti käytetty klindamysiini ihmisen rintamaitoon. Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on kuitenkin raportoitu kulkeutuvan ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaidossa raportoitudut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml systeemisen käytön jälkeen.

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 vaihtoehtoista 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 emulsio iholle -valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty *kursiivilla*. 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	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot			<i>Follikuliitti</i>
Silmät			<i>Silmäkipu</i>
Ruoansulatuselimistö			<i>Vatsakipu, maha-suolikanavan häiriöt, pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)</i>
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihoärsytys, nokkosihottuma, ihon kuivuminen	Seborrea	<i>Kosketusihottuma</i>

Jos potilaalla ilmenee ripulia, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Dalacin-valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyviä kosketusallergian ja valolle herkistymisen riskejä on tutkittu ja ne on todettu vähäisiksi.

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

Paikallisesti käytetty klindamysiini voi imeytyä elimistöön sellaisina määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti.

Yliannostustapauksissa hoito on tarpeen mukaan yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknen hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet, ATC-koodi: D10AF01

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.

Klindamysiinillä on osoitettu aktiivisuutta *in vitro* seuraavien organismien isolaatteja vastaan:

Anaerobiset grampositiiviset itiöitä muodostamattomat bakteerit, mukaan lukien:

Propionibacterium acnes.

Iholle annosteltu klindamysiinifosfaatti hydrolysoituu vapaaksi aktiiviseksi klindamysiiniksi. Klindamysiini estää *in vitro* kaikkia *Propionibacterium acnes* -bakteereita (MIC 0,4 mikrog/ml), mikä voi selittää sen käyttökelpoisuuden aknen hoidossa. Myös talin vapaiden rasvahappojen ja triglyseridien määrän on todettu vähentyvän.

Resistenssi

Propionibacterium acnes -bakteerin klindamysiiniresistenssi voi johtua mutaatioista kohdassa, johon antibiootti rRNA:ssa sitoutuu, tai ribosomin 50S-alayksikön 23S RNA:n spesifisten nukleotidien metylaatiosta. Tällaiset muutokset voivat aiheuttaa ristiresistenssiä makrolideille ja streptogramiini B:lle (MLS_B-fenotyyppi). Makrolideille resistenteistä isolaateista pitää testata indusoituva resistenssi klindamysiinille kaksoiskiekkotestillä. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on osoitettu ristiresistenttiä.

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 käyttökelpoisuus ainakin joissain infektiotyypeissä on kyseenalainen, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa. Etenkin vaikeissa infektioiden tai hoidon epäonnistuneissa suositellaan mikrobiologista diagnoosia taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyyden todentamiseksi.

Mikrobi	Resistenssin yleisyys
YLEISESTI HERKÄT LAJIT	
Grampositiiviset aerobiset mikrobit	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1 %

Belgialaisessa anaerobisia bakteereja koskevassa havainnointitutkimuksessa (2011–2012) oli mukana 22 *P. acnes* -isolaattia; näistä 95,5 % oli herkkiä klindamysiinille. Aiemmassa eurooppalaisessa havainnointitutkimuksessa, jossa oli mukana 304 *P. acnes* -isolaattia, klindamysiinille resistenteiksi raportoitiin 15 %. Tässä tutkimuksessa käytetty raja-arvo oli kuitenkin 0,12 mg/l; nykyisen raja-arvon 4 mg/l mukaan resistenttejä isolaatteja ei ollut.

Raja-arvot

Grampositiivisten anaerobisten bakteerien EUCAST-raja-arvot esitetään jäljempänä. Nämä raja-arvot perustuvat systeemisiin infektioihin.

Systeemisesti käytetyn klindamysiinin EUCAST-raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
Grampositiiviset anaerobit (paitsi <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Nämä raja-arvot eivät ehkä sovellu paikallisesti käytettäviin lääkemuotoihin paikallisesti saavutettavien pitoisuuksien ja paikallisten fysikaalis-kemiallisten olosuhteiden vuoksi, jotka voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisaktiivisuuteen käyttökohdassa.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun aknepotilaille annettiin 10 mg/ml klindamysiiniä isopropyylialkoholi-vesiliuoksessa neljän viikon ajan, klindamysiinin aktiivisuus komedoalueilla oli 597 mikrog/g.

Suun kautta annettu klindamysiini imeytyy nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Valmisteen biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia. Suurin osa klindamysiiniannoksesta metaboloituu; vain alle 10 % erittyy virtsaan muuttumattomana. Klindamysiini sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**Karsinogeenisuus**

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

Mutageenisuus

Genotoksisuuskoekokeista 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**

Glyseroli
 Setostearyylialkoholi
 Isostearyylialkoholi
 Steariinihappo
 Lexemul T (glyseryylistearaatti)
 Natriumlauroyylisarkosinaatti

Metyyliparahydroksibentsoaatti
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Klindamysiinin sekoittamista muiden lääkeaineiden tai apuaineiden kanssa ei suositella, koska yhteensopivuudesta ei ole saatavana tutkimustuloksia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

30 ml:n polyeteenipullo ja polypropeenikorkki.
Pullon muotoilu mahdollistaa emulsion levittämisen suoraan kohdealueelle.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet: Ravista pulloa ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11433

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dalacin 10 mg/ml kutan emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller 10 mg klindamycin (som klindamycinfosfat).

Hjälpämnen med känd effekt: cetostearylalkohol 25 mg/ml, metylparahydroxibensoat 3 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kutan emulsion.

Vit eller benvit emulsion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Måttlig till svår acne vulgaris.

Behandlingen bör helst sättas in av specialistläkare i dermatologi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Applicera ett tunt skikt Dalacin emulsion på ren och torr hud med akne två gånger dagligen. Behandling får pågå i högst 3 månader.

Flaskan ska skakas alldeles före användningen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (klindamycin), linkomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pseudomembranös kolit som upptäckts i samband med tidigare antibiotikabehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med peroralt och parenteralt klindamycin, liksom med de flesta andra antibiotika, har associerats med svår diarré och pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8). Vid topikal användning av

klindamycin absorberas det antibiotiska ämnet från huden. Diarré och kolit har ibland rapporterats vid användning av topiskt klindamycin. Den behandlande läkaren ska emellertid vara uppmärksam på risken för diarré eller kolit vid behandling med antibiotika. Vid långvarig eller kraftig diarré ska behandlingen avbrytas, diagnos ställas och behandling ges vid behov.

Debut av diarré, kolit och pseudomembranös kolit har observerats till och med flera veckor efter avslutad behandling med peroralt och parenteralt klindamycin.

Dalacin emulsion innehåller alkohol som hjälpämne och detta kan orsaka sveda eller irritation i ögon, slemhinnor och skadad hud. Försiktighet rekommenderas för att förhindra kontakt mellan läkemedlet och ögon eller slemhinnor. Om så ändå sker ska det berörda området sköljas med kallt vatten.

Dalacin emulsion innehåller cetostearylalkohol och isostearylalkohol, som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem), samt metylparahydroxybensoat som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

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. Försiktighet ska därför iaktas vid administrering av klindamycin till patienter som behandlas med sådana läkemedel.

Korsresistens mellan klindamycin och linkomycin har observerats. Topiskt administrerat klindamycin har inga kända interaktioner med andra aktiva substanser.

Antagonism har konstaterats mellan klindamycin och erytromycin *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Studier av reproduktionstoxicitet vid peroral och subkutan administrering till råttor och kaniner visade nedsatt fertilitet eller fosterskador orsakade av klindamycin endast vid doser som orsakade toxicitet hos moderdjuret. Reproduktionsstudier på djur är inte alltid representativa för människa.

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.

Klindamycin kan användas under första trimestern endast om det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om topiskt använt klindamycin utsöndras i human bröstmjölk. Det finns emellertid rapporter om att peroralt och parenteralt administrerat klindamycin har återfunnits i human bröstmjölk. Rapporterade koncentrationer i human bröstmjölk har varierat mellan < 0,5–3,8 mikrogram/ml efter systemisk användning.

Klindamycin kan orsaka biverkningar som riktar sig mot florans i mag-tarmkanalen hos spädbarn som ammas (såsom diarré eller blod i avföringen) eller utslag. Om den ammande modern behöver klindamycin peroralt eller intravenöst, behöver amningen inte avbrytas, men helst ska alternativt läkemedel användas. Då medicinering övervägs ska man beakta amningens nytta för det ammande barnets utveckling och hälsa, moderns kliniska behov av klindamycin samt eventuella biverkningar hos det ammande barnet eller moderns grundläggande sjukdom.

Fertilitet

I fertilitetsstudier på råttor som behandlats peroralt med klindamycin observerades inga effekter på fertilitet eller parningsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dalacin kutan emulsion har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I följande tabell redovisas de biverkningar som observerats i kliniska studier och vid övervakning efter godkännandet för försäljning av läkemedlet, indelade efter organsystem och frekvens. Biverkningar som observerats efter godkännandet för försäljning anges med *kursiv stil*. 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	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			<i>Follikulit</i>
Ögon			<i>Ögonsmärta</i>
Magtarmkanalen			<i>Buksmärta, gastrointestinal sjukdom, pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)</i>
Hud och subkutan vävnad	Hudirritation, urtikaria, torr hud	Seborré	<i>Kontaktdermatit</i>

Om patienten får diarré ska han/hon uppmanas att kontakta ansvarig läkare (se avsnitt 4.4).

Risken för kontaktallergi och fotosensibilitet med möjligt samband med Dalacinbehandling har studerats och befunnits vara låg.

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

Topiskt använt klindamycin kan absorberas i kroppen i tillräckliga mängder för att ge systemiska effekter.

Vid överdosering ska allmänt symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mikrobläkemedel, avsedda för behandling av akne, ATC-kod: D10AF01

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriernas proteinsyntes. Det binder till ribosomens 50S-subenhet och påverkar såväl ribosomens uppbyggnad som translationsprocessen. Även om klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, omvandlar snabb hydrolys *in vivo* föreningen till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Klindamycin har visats ha *in vitro*-aktivitet mot isolat av följande organismer;

Anaeroba grampositiva icke sporbildande bakterier, inklusive:
Propionibacterium acnes.

Klindamycinfosfat hydrolyseras till fritt aktivt klindamycin när det appliceras på huden. *In vitro* hämmar klindamycin samtliga *Propionibacterium acnes*-bakterier (MIC 0,4 mikrogram/ml), vilket kan förklara dess användbarhet vid akne. Mängden fria fettsyror och triglycerider i sebum har också konstaterats minska.

Resistens

Resistens mot klindamycin hos *Propionibacterium acnes* kan vara orsakad av mutationer vid den plats där antibiotikumet binder till rRNA, eller av metylering av specifika nukleotider i ribosomens 50S-subenhets 23S RNA. Dessa förändringar kan resultera i korsresistens mot makrolider och streptogramin B (MLS_B-fenotyp). Makrolidresistenta isolat ska testas avseende inducerbar resistens mot klindamycin med användning av D-zonstest. Korsresistens har påvisats mellan klindamycin och linkomycin.

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistensen är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga 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 terapivikt rekommenderas mikrobiologisk diagnos med verifiering av patogenet och dess känslighet för klindamycin.

Organism	Prevalens för resistens
ARTER SOM OFTAST ÄR KÄNSLIGA	
Grampositiva aeroba organismer	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1%

I en belgisk övervakningsstudie (2011–2012) av anaeroba bakterier ingick 22 *P. acnes* -isolat. Av dessa var 95,5 % känsliga för klindamycin. I en tidigare europeisk övervakningsstudie som omfattade 304 isolat av *P. acnes* rapporterades en resistensfrekvens mot klindamycin på 15 %. I denna studie användes emellertid en brytpunkt på 0,12 mg/l. Vid användning av nu gällande brytpunkt på 4 mg/l sågs inga resistenta isolat.

Brytpunkter

EUCAST-brytpunkter för grampositiva anaerober redovisas nedan. Dessa brytpunkter baseras på användning vid systemiska infektioner.

EUCAST-brytpunkter för systemiskt administrerat klindamycin

Patogen	Känslig	Resistent
Grampositiva anaerober (förutom <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Dessa brytpunkter kan eventuellt inte tillämpas på läkemedel för topikal användning på grund av de koncentrationer som uppnås lokalt och lokala fysiokemiska förhållanden, vilka kan påverka effekten av den aktiva substansen på appliceringsstället.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klindamycins aktivitet i områden med komedoner var 597 mikrogram/g efter administrering av 10 mg/ml klindamycin i isopropylalkohol/vattenlösning i 4 veckor.

Peroralt administrerat klindamycin absorberas snabbt (maximal koncentration i blodet uppnås inom 45 minuter), och distribueras snabbt ut i kroppsvätskor, vävnader och benvävnad. Biologisk halveringstid för preparatet är 2,4 timmar. Det mesta av klindamycindosen metaboliseras: mindre än 10 % utsöndras i oförändrad form i urinen. Klindamycin är till 90 % proteinbundet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga långtidsstudier för bedömning 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

Glycerol
Cetostearylalkohol
Isostearylalkohol
Stearinsyra
Lexemul T (glycerylstearat)
Natriumlauroylsarkosinat
Metylparahydroxibensoat
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Blandning av klindamycin och andra aktiva substanser eller hjälpämnen rekommenderas inte eftersom studiedata om kompatibilitet saknas.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml polyetenflaska med lock av polypropen.
Tack vare flaskans utformning kan emulsionen appliceras direkt på det önskade området.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering: Skaka flaskan före användning.

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

11433

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 8 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.8.2021