

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 15 mg/ml rakeet oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 15 mg klindamysiiniä (klindamysiinipalmitaattihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta varten.

Valmisteen kuvaus. Valkoisia tai lähes valkoisia, kirsikanmakuisia rakeita.

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

Yli 1 kuukauden ikäiset lapset

Keskivaikeat infektiot: 8–12 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Vaikeat infektiot: 13–16 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Erittäin vaikeat infektiot: 17–25 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Enintään 10-kiloiset lapset: vähintään 37,5 mg (2,5 ml) kolme kertaa vuorokaudessa.

Useimmissa tapauksissa voidaan noudattaa seuraavia annostusohjeita:

Paino/kg	Ikä (v)	Vuorokausiannos	Pakkauksen riittävyys (vrk)
3–10	0–1	2,5 ml x 3	10
10–15	1–3	2,5 ml x 4	8
15–20	3–6	5,0 ml x 3	5
20–30	6–9	5,0 ml x 4	4

30–45	9–12	10,0 ml x 3	2,5
-------	------	-------------	-----

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys klindamysiinille tai linkomysiinille tai valmisteeseen jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 maksasairaudesta ei pidetä välttämättömänä.

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

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klindamysiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* -liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian. *Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta.

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

Ripulin yhteydessä on havaittu joskus verta ja limaa ulosteessa. Tähystyksessä on havaittu joissakin tapauksissa pseudomembraanien muodostusta. Vaikeisiin tapauksiin voi liittyä leukosytoosia, kuumetta ja vaikeita suolistokouristuksia. Akuutti koliitti voi edetä toksiseksi megakoloniksi, sokiksi ja peritoniitiksi. Vaikea koliitti voi olla hengenvaarallinen.

Jos hoidon aikana ilmenee merkittävää ripulia, tulisi lääkkeen käyttö lopettaa. Jos sen käyttöä kuitenkin pidetään välttämättömänä, potilasta on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana. Jos potilaalle ilmaantuu useita viikkoja hoidon jälkeen merkittävää ripulia, on otettava huomioon antibiootin aiheuttaman ripulin/koliitin mahdollisuus. Antikolinergiset tai antiperistalttiset aineet voivat huonontaa tilaa. Koliitin muut mahdolliset aiheuttajat olisi otettava huomioon.

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin käytössä, jos potilas on atooppinen.

Dalacin-oraaliliuos sisältää sakkaroosia. Siksi se ei sovi potilaalle, jolla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klindamysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu antagonismia *in vitro*. Koska tällä voi olla kliinistä merkitystä, niitä ei pidä käyttää samanaikaisesti.

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.

4.6 Raskaus ja imetys

Lääke läpäisee istukan. Sen käytön turvallisuutta raskausaikana ja vastasyntyneillä ei ole osoitettu. Lääke saattaa erittyä äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka voivat vaikuttaa lapsen maha-suolikanavan bakteeriflooraan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmiste ei odotettavasti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin harvinaiset	Eosinofilia; ohimenevä neutropenia (leukopenia); agranulosytoosi; trombositopenia. Suoraa etiologista syy-seuraussuhdetta klindamysiinihoitoon ei ole voitu osoittaa.
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Hyvin harvinaiset	Anafylaksia muistuttavat reaktiot.
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset	Vatsakipu; oksentelu; ripuli. Katso myös 4.4.
	Melko harvinaiset	Pahoinvointi.
	Hyvin harvinaiset	Ruokatorvitulehdus; ruokatorven haavauma.
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Melko harvinaiset	Yleistynyt lievä tai keskivaikea tuhkarokkomainen ihottuma; makulopapulaarinen ihottuma; nokkosihottuma.

	Harvinaiset	Erythema multiforme (osa tapauksista muistutti Stevens-Johnsonin oireyhtymää); hilseilevä ihotulehdus; vesikellomainen ihotulehdus; toksinen epidermaalinen nekrolyysi.
	Hyvin harvinaiset	Emätintulehdus.
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinaiset	Keltaisuus; poikkeavat maksan toimintakoetulokset.

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: **ATC-koodi:** J01FF01

Klindamysiini on puolisynteettinen antibiootti, jota saadaan linkomysiinistä korvaamalla 7(R)-hydroksyyli-ryhmä 7(S)-klorosubstituentilla. Vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon. Klindamysiini vaikuttaa bakteriostaattisesti.

Klindamysiiniä käytetään mm. seuraavissa infektioissa:

Ylempien hengitysteiden infektiot: esimerkiksi krooninen tai toistuva risatulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus, välikorvatulehdus ja tulirokko.

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* 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 carinii AIDS-potilaalla: Jos potilas ei siedä tavanomaista hoitoa tai ei reagoi siihen riittävästi, klindamysiinihoitoon voidaan yhdistää primakiini.

Raja-arvot

Seuraavia MIC-arvoja suositellaan herkkien organismien erottamiseksi osittain herkistä ja osittain herkkien organismien erottamiseksi resistenteistä organismeista (FinRes-suositukset):

Herkkä (S) $\leq 0,5$ mg/l

Resistentti (R) $\geq 4,0$ mg/l

Herkkyyys

Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vakava. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineesta saatava hyöty ainakin joissain infektioityypeissä on kyseenalaista, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Dalacin imeytyy suun kautta annettaessa nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Dalacin 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. Valmisteen biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutagenisuus: 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi 379 mg

Simetikoni

Poloksameeri

Etyyliparahydroksibentsoaatti (E 214)

Keinotekoinen kirsikka-aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat lääkeaineet ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia klindamysiinifosfaatin kanssa: ampicilliini, natriumfenytoini, barbituraatit, aminofylliini, kalsiumglukonaatti ja magnesiumsulfaatti.

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste säilyy 2 viikkoa alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin III hydrolyyttisestä lasista valmistettu pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki, jossa on vinyyli/vaha-pinnoite: rakeita, joista saadaan 80 ml oraaliliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Oraaliliuos valmistetaan apteekissa liuottamalla rakeet 60 ml:aan puhdistettua vettä seuraavasti: Ensin lisätään 30 ml vettä ja ravistetaan voimakkaasti. Sitten lisätään loput 30 ml vettä ja ravistetaan voimakkaasti, kunnes oraaliliuos on tasakoosteista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

6822.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.5.1974

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 17.5.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2007