

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 150 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus. Väritön neste.

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

Annostus ja antotapa määritellään infektion vaikeusasteen, potilaan tilan ja epäillyn mikrobin herkkyuden mukaan.

Dalacin-injektioneste annetaan joko lihakseen tai laskimoon.

Aikuiset

Normaaliannos: Vatsansisäisissä, lantion alueen ja sukupuolielinten infektioissa sekä muissa vaikeissa tai komplisoiduissa infektioissa 2 400–2 700 mg/vrk jaettuna kahteen, kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen. Vähemmän komplisoiduissa, herkempien mikrobien aiheuttamissa infektioissa 1 200 – 1 800 mg/vrk kolmena tai neljänä yhtä suurena annoksena.

Dalacinilla on saatu hyviä hoitotuloksia jopa 4 800 mg:n vuorokausiannoksella.

Yli 600 mg:n lihaksensisäisiä kerta-annoksia ei suositella.

Lapset

Tämä lääkevalmiste sisältää 9 mg/ml bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholia ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille.

Yli 1 kuukauden ikäiset lapset

Lihakseen tai laskimoon: 20 - 40 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen.

Annosta on pienennettävä, jos kyseessä on erittäin pienikokoinen lapsi.

Vastasyntyneet (alle 1 kk)

Lihakseen tai laskimoon: 15 - 20 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen tai neljään yhtä suureen annokseen. Annosta on pienennettävä, jos kyseessä on erittäin pienikokoinen lapsi.

Beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttamissa infektioissa hoitoa on annettava vähintään 10 vuorokauden ajan.

Lantion alueen tulehdussairauksien hoito sairaalassa: 900 mg klindamysiinifosfaattia laskimoon kahdeksan tunnin välein yhdessä sellaisen laskimonsisäisen antibiootin kanssa, joka tehoaa gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin: esimerkiksi ensin 2,0 mg/kg gentamysiiniä ja sitten 1,5 mg/kg kahdeksan tunnin välein potilaalle, jonka munuaiset toimivat normaalisti. Laskimonsisäistä lääkitystä jatketaan vähintään neljän vuorokauden ajan ja vähintään 48 tunnin ajan siitä, kun potilaan tila paranee. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 450 mg klindamysiinihydrokloridia suun kautta kuuden tunnin välein. Hoidon kokonaiskesto on 10 - 14 vuorokautta.

Toksoplasminen enkefaliitti AIDS-potilaalla: 600 – 1 200 mg klindamysiinifosfaattia laskimoon tai 600 – 1 200 mg klindamysiinihydrokloridia 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 carinii AIDS-potilaalla: 600 - 900 mg klindamysiinifosfaattia laskimoon kuuden tunnin välein tai 900 mg laskimoon kahdeksan tunnin välein tai 300 - 450 mg klindamysiinihydrokloridia suun kautta kuuden tunnin välein 21 vuorokauden ajan. Hoitoon yhdistetään 15 - 30 mg primakiinia suun kautta kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan.

Infuusionopeudet

Säilytettäessä klindamysiinin ylläpito-taso seerumissa yli	Nopea infuusio	Ylläpito-infuusio
4 mikrog/ml	10 mg/min, 30 min	0,75 mg/min
5 mikrog/ml	15 mg/min, 30 min	1,00 mg/min
6 mikrog/ml	20 mg/min, 30 min	1,25 mg/min

Yhden tunnin infuusion aikana tulisi antaa enintään 1 200 mg:n annos.

Laimentaminen ja infuusion kesto

Alla olevassa taulukossa on annettu ohjeet injektionesteen laimentamisesta ja infuusion tavanomaisesta kestosta. Laimennetun injektionesteen klindamysiinipitoisuus ei saa olla yli 18 mg/ml eikä infuusionopeus yli 30 mg/min.

Annos	Liuottimen* määrä	Kesto
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	100 ml	30 min
1 200 mg	100 ml	40 min

* 9 mg/ml natriumkloridi-infusioneste tai 50 mg/ml glukoosi-infusioneste.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys klindamysiinille tai linkomysiinille tai valmisteen jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dalacin-injektioneste sisältää 9 mg/ml bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa anafylaktoidisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille. Bentsyylialkoholiin on yhdistetty ”gasping”-oireyhtymä keskosilla.

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.

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 vaikea-asteisempina 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 megakooloniksi, 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 suolispalpausta, tulisi välttää.

Klindamysiinifosfaatin käyttö voi johtaa sille resistenttien mikrobien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Klindamysiinifosfaattia ei saa injisoida laskimoon laimentamattomana boluksena. Se on infusoitava 10 – 60 minuutin kuluessa annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. 4.2).

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

Varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin käytössä, jos potilas on atooppinen.

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; trombosytopenia. Suoraa etiologista syy-seuraussuhdetta klindamysiinihoitoon ei ole voitu osoittaa.
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Hyvin harvinaiset	Anafylaksia muistuttavat reaktiot.
<i>Sydän</i>	Harvinaiset	Hypotensio liian nopean laskimonsisäisen annon jälkeen (ks. 4.2). Sydän- ja hengityspysähdys liian nopean laskimonsisäisen annon jälkeen (ks. 4.2).
<i>Verisuonisto</i>	Yleiset	Tromboflebiitti laskimonsisäisen injektion yhteydessä. Tällaiset reaktiot voidaan minimoida antamalla injektio syvälle lihakseen ja välttämällä laskimonsisäisiä kestopatetreja.
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset Melko harvinaiset	Vatsakipu. Pahoinvointi; oksentelu; ripuli. Katso myös 4.4.
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Yleiset	Yleistynyt lievä tai keskivaikea tuhkarokkomainen ihottuma; makulopapulaarinen ihottuma.
	Melko harvinaiset Harvinaiset	Nokkosihottuma; kutina. Erythema multiforme (osa tapauksista)

		muistutti Stevens-Johnsonin oireyhtymää); hilseilevä ihotulehdus; vesikellomainen ihotulehdus; toksinen epidermaalinen nekrolyysi.
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinaiset Hyvin harvinaiset	Emätintulehdus. Keltaisuus; poikkeavat maksan toimintakoetulokset.
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinaiset	Paikallinen ärsytys, kipu ja paiseen muodostus lihaksensisäisen injektion yhteydessä.

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.

Kun klindamysiinifosfaatti yhdistetään aminoglykosidiantibioottiin, kuten gentamysiiniin tai tobramysiiniin, sen on todettu ehkäisevän peritoniittia ja vatsansisäisiä paiseita suolen puhkeamisen jälkeen sekä trauman jälkeistä bakteeritartuntaa.

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 nivel-tulehdukset: 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

Herkkyyks

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

Klindamysiini jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Tavallisilla suositusannoksilla pitoisuus pysyy pienintä estävää pitoisuutta (MIC) suurempana useimpien grampositiivisten mikrobien suhteen vähintään kuusi tuntia. Valmisteen biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia.

Kun klindamysiinifosfaattia infusoiitiin 1200 mg laskimoon 45 minuutin aikana, sen pitoisuudet HIV-potilaiden aivo-selkäydinnesteessä vaihtelivat välillä 0,09 - 0,43 mikrog/ml. 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.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi 9 mg (1 ml:aa kohti)
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Käytä injektioeste 24 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppi I hydrolyyttisestä lasista valmistettu ampulli: 2 ml ja 4 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Katso 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6963.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 30.10.1974

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 17.5.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2007