

## Dalacin (Parallellimporterat)

R F<sub>f</sub>

**Orifarm**

Kapsel, hård 300 mg

Avregistreringsdatum: 2013-12-31 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Antibiotikum

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

**Aktiv substans:**

Klindamycin

**ATC-kod:**

J01FF01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Dalacin®** kapsel, hård 75 mg, 150 mg och 300 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-18.*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Dalacin®, Pfizer, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Dalacin, Orifarm.

## **Indikationer**

Vid följande indikationer bör Dalacin förbehållas patienter överkänsliga mot betalaktamantibiotika eller där dessa är olämpliga av andra skäl: Faryngotonsillit. Hud- och mjukdelsinfektioner, inklusive recidiverande hidroadenit.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, linkomycin eller mot något hjälpämne.

## **Dosering**

### *Dosering*

*Vuxna:* 300 mg 2 gånger dagligen alternativt 150 mg 3-4 gånger dagligen. Vid behov kan dosen höjas till 300 mg 3-4 gånger dagligen.

### *Pediatrik population:*

Kapslarna ska endast användas till barn som kan svälja kapslar.

15 mg/kg och dygn uppdelat på 3 doser. Barn som väger 30-45 kg ges 150 mg 3 gånger dagligen. Maximal dos är 20 mg/kg/dygn. Vid denna dos bör dosering ske 4 gånger dagligen.

Då kapslar inte alltid kan användas för att ge den exakta dos i mg/kg som man önskar vid behandling av barn, kan det bli nödvändigt att i stället använda Dalacin granulat till oral lösning.

*Behandlingskontroll:* Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionstester utföras och blodbilden följas. Om diarré inträffar under behandling bör preparatet sättas ut. Om snabb förbättring inte sker, bör undersökning avseende *Clostridium difficile* utföras.

### *Administreringsätt*

Kapslarna ska intas hela med minst ½ glas vätska och i upprätt läge (ej i liggande ställning). Kapslarna ska ej delas på grund av risken för esofagusskador. Absorptionen påverkas ej av samtidigt födointag.

## **Varningar och försiktighet**

Allvarliga fall av överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin. Om överkänslighet eller allvarlig hudreaktion uppkommer ska klindamycin sättas ut och adekvat behandling initieras (se avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Biverkningar).

Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon, och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*. Detta har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. *Clostridium difficile* producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) och är den primära orsaken till "antibiotika-associerad kolit".

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Detta kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt Biverkningar), som kan variera från lindrig till livshotande kolit. Om antibiotika-associerad diarré eller antibiotika-associerad kolit misstänks eller bekräftas ska pågående behandling med antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Äldre, sjukhusvårdade och patienter med underliggande sjukdomar drabbas i högre utsträckning än andra. Patienter ska alltid informeras om risken för infektion med *Clostridium difficile* i samband med behandling med klindamycin och även uppmanas att kontakta behandlande läkare om diarré uppstår. Observera att diarré och pseudomembranös kolit kan uppträda lång tid (> 1 månad) efter att klindamycinbehandlingen avslutats.

Klindamycin diffunderar inte ut i cerebrospinalvätskan och ska därför inte användas vid behandling av hjärnhinneinflammation.

Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionstester utföras.

Användning av klindamycin kan orsaka överväxt av organismer som ej är känsliga för klindamycin, särskilt jästsvamp.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **Interaktioner**

Antagonism (inducerbar resistens) har påvisats *in vitro* mellan klindamycin och erytromycin, mera specifikt för vissa makrolid-resistenta bakterieisolat. På grund av möjlig klinisk signifikans av denna interaktion, ska dessa två läkemedel inte ges samtidigt.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra muskelavslappande medel. Dalacin ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana preparat.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till den huvudsakliga metaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A-hämmare är itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet bör iakttas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket ger sänkta plasmakoncentrationer. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin sågs ca 80 % lägre dalvärde av klindamycin om det gavs tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4. I närvaro av starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt.

*In vitro*-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla effekter av klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel

som metaboliseras av dessa CYP-enzym är därför osannolika. Baserat på *in vitro*-data kan klindamycin vid oral administrering hämma CYP3A4 i tarmen. Exponeringen av oralt administrerade CYP3A4-substrat, t ex dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolam, triazolam, amiodaron, kinidin, cisaprid, pimozid, alfuzosin, simvastatin, lovastatin, och sildenafil, kan därmed öka om de ges tillsammans med oralt administrerat klindamycin. Försiktighet bör iakttas om oralt klindamycin används tillsammans med oralt administrerade CYP3A4-substrat, särskilt sådana med snävt terapeutiskt fönster.

#### *Vitamin K-antagonister:*

Förhöjda mätresultat vid koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med klindamycin tillsammans med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför bör mätresultat från koagulationstester följas noga hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

## **Graviditet**

Kategori III.

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekt på människa.

Klindamycin passerar över placentan. Efter upprepade doser av läkemedlet, motsvarade koncentrationen av klindamycin i fostervattnet ungefär 30 % av moderns blodkoncentration. I kliniska prövningar på gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av kongenitala missbildningar. Det finns inga tillämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Dalacin kapslar ska endast användas på gravida kvinnor om ett klart behov föreligger.

## **Amning**

Grupp B:1.

Klindamycin utsöndras i bröstmjolk i olika koncentrationer i intervallet <math>0,5-3,8 \mu\text{g/ml}</math>. Eftersom klindamycin kan orsaka allvarliga biverkningar i tarmfloran hos barn som ammas, såsom diarré, blod i avföringen eller hudutslag, rekommenderas inte användning av systemiskt administrerat klindamycin vid amning och ett beslut ska tas om amning ska avbrytas eller om ett annat behandlingsalternativ ska väljas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning ska övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

## **Trafik**

Klindamycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **Biverkningar**

Gastrointestinala biverkningar uppträder hos cirka 8 % av patienterna, främst då diarré.

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningar som identifierats under övervakning efter marknadsintroduktion visas i kursiv stil.

Frekvenserna har grupperats enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>	<i>Pseudomonas kolit</i> (se avsnitt Varningar och försiktighet)		<i>Clostridium difficile-kolit</i> (se avsnitt Varningar och försiktighet) <i>Vaginal infektion</i>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			<i>Agranulocytos</i> <i>Neutropeni</i>



			<i>Trombocytopeni Leukopeni Eosinofili</i>
<b>Immunsystemet</b>			<i>Anafylaktisk chock,, Anafylaktoid reaktion, Anafylaktisk reaktion, Överkänslighet</i>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			<i>Dysgeusi (förändrad smak)</i>
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta Diarré	Illamående Kräkningar	<i>Esophagusulcus Esofagit</i>
<b>Lever och gallvägar</b>			<i>Gulsot</i>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Makulopapulösa utslag Urtikaria	<i>Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson's syndrom, Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)</i>

			Erythema multiforme <i>Angioödem</i> <i>Exfoliativ</i> <i>dermatit</i> <i>Bullös dermatit</i> <i>Morbilliformt uts</i> <i>lag</i> Klåda
<b>Undersökningar</b>	Onormala levervärden		

Svampinfektioner i munhåla och underliv kan förekomma.

## Överdoser

Låg akut toxicitet men begränsad erfarenhet av överdosering. Symtom från överdosering är illamående, kräkningar, diarré. Allergiska reaktioner kan förekomma. Ventrikeltömning bör utföras om befogat. Behandling med kol samt symptomatisk terapi rekommenderas.

Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

## Farmakodynamik

### *Verkningsmekanism*

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriell proteinsyntes. Det binder till ribosomernas 50S-subenhet och påverkar både ribosomformeringen och translationsprocessen. Klindamycin är främst bakteriostatiskt men kan även ha

bakteriedödande effekt beroende på bakteriernas känslighet och tillväxtförhållanden. Klindamycinhydroklorid är aktivt både *in vitro* och *in vivo*. Klindamycinfosfat och klindamycinpalmitat är inaktiva *in vitro* men hydrolyseras snabbt *in vivo* till den aktiva basen.

### *Förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik*

Den antibakteriella effekten av klindamycin är i huvudsak beroende av den tid som Den antibakteriella effekten av klindamycin är i huvudsak beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen (%T>MIC). Plasmanivåerna översteg MIC för de flesta mikroorganismer där klindamycin är indicerat i minst 6 timmar efter administrering av normalt rekommenderad dos.

Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala tarmfloran och kan ge upphov till överväxt av clostridier. Studier indikerar att ett toxin producerat av *Clostridium difficile* är en primär orsak till antibiotika-associerad kolit.

### *Resistens*

Resistens mot klindamycin beror framför allt på förändringar i de bakteriella bindningsställen som klindamycin binder till. Hos de flesta organismer som vanligtvis är känsliga för klindamycin är den huvudsakliga resistensmekanismen en förändring av bindningsstället i den ribosomala RNA-molekylen för 23S subenheten, antingen genom kemisk förändring eller genom mutation. Denna förändring reducerar målets antibiotikaaffinitet. Eftersom linkosamid-, makrolid- och streptogramin B-antibiotika binder till samma mål och har överlappande bindningsställen ger förändringen korsresistens mellan dessa tre antibiotikaklasser (MLS<sub>B</sub>-fenotyp). Resistens mot klindamycin kan vara inducerbar av

makrolider i makrolidresistent bakterieisolat. Mindre vanliga resistensmekanismer är antibiotikamodifiering och aktiv uttransport. Prevalensen av förvärvad resistens hos en art kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är därför önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Specialisthjälp bör sökas vid behov när den lokala prevalensen är sådan att klindamycins användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner.

### *Brytpunkter*

Nedanstående tabell innehåller brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C, G	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Streptococci</i> tillhörande viridans-gruppen	≤ 0,5	> 0,5
Grampositiva anaerobier (förutom <i>C. difficile</i> )	≤ 4	> 4
Gramnegativa anaerobier	≤ 4	> 4

### *Känslighet*

Infektioner orsakade av klindamycinresistenta organismer har rapporterats i Europeiska Unionen. Informationen nedan beskriver ungefärlig sannolikhet för att en mikroorganism är klindamycinkänslig eller ej.

### **Vanligen känsliga arter**

Grampositiva aerober

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga)

*Staphylococcus* spp.

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus* spp.

Anaerober

*Bacteroides fragilis*-gruppen

*Bacteroides melaninogenicus*-gruppen

*Fusobacterium* spp.

*Prevotella* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*Peptococcus* spp.

*Propionibacterium* spp.

*Clostridium perfringens*

*Eubacterium* spp.

*Actinomyces* spp.

### **Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett kliniskt problem**

Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Koagulasnegativa *Staphylococcus* spp.

Meticillinkänsliga *Staphylococcus aureus* (MSSA)

*Clostridium* spp. (förutom *C. perfringens*)

*Bacteroides* spp.

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hemolytiska streptokocker grupp A)

### **Naturligt resistenta arter**

Grampositiva aerobes

*Enterococcus* spp.

### **Gramnegativa aerobes**

De flesta arter

Grampositiva anaerobes

*Clostridium difficile*

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Absorption av en oral dos är fullständig (90 %), och samtidigt födointag påverkar inte serumkoncentrationerna nämnvärt. Oralt klindamycin absorberas snabbt och når maximala plasmakoncentrationer efter ca 45 minuter. Biotillgängligheten är icke-linjär och sjunker med stigande dos. Efter en 600 mg dos är den absoluta biotillgängligheten 53+14 %.

### *Distribution*

Klindamycin fördelas i mycket hög grad intracellulärt (i kroppsvätskor och vävnad inklusive ben). Intracellulär koncentration är 10-50 gånger högre än den extracellulära. Inga signifikanta nivåer av klindamycin har uppmätts i likvor, trots inflammerade meninger.

Klindamycin är plasmaproteinbundet till 92-94 % och har en god penetration till de flesta vävnader.

Substansen passerar placenta men inte en normal blod-hjärnbarriär.

### *Metabolism:*

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. *In vitro*-studier visade att klindamycin främst metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, varvid klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylklindamycin bildas.

### *Eliminering*

Klindamycin utsöndras även i aktiv form främst via galla (10 %) och feces (3,6 %) men till viss del även via urinen; återstående mängd utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter.

Efter oral administrering är halveringstiden cirka 2,4 timmar.

### *Särskilda patientgrupper*

*Äldre:* Farmakokinetiska studier bland äldre frivilliga (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) indikerar att enbart ålder ej påverkar klindamycins farmakokinetiska egenskaper efter intravenös administrering av klindamycinfosfat. Efter oral tillförsel av klindamycin ökar halveringstiden till cirka 4 timmar (intervall 3,4-5,1 timmar) hos äldre i jämförelse med 3,2 timmar (intervall 2,1-4,2 timmar) bland unga vuxna. Absorptionsgraden visar inga skillnader mellan de olika åldersgrupperna. Dosändring är ej nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion.

*Nedsatt njurfunktion* Halveringstiden i serum ökar något hos patienter med kraftigt reducerad njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

## **Prekliniska uppgifter**

### *Carcinogenicitet:*

Inga långtidsstudier av klindamycin har utförts på djur för bedömning av carcinogen potential.

#### *Mutagenicitet:*

Gentoxicitetstester i form av ett mikrokärntest på råtta och ett Ames test har utförts, båda med negativt resultat.

#### *Reproduktionstoxicitet:*

Fertilitetsstudier på råtta som behandlats oralt med upp till 300 mg/kg/dag (approximativt 1.1 gånger högsta rekommenderade humana dosen beräknat som mg/m<sup>2</sup>) visade inte några effekter på fertilitet eller parningsförmåga.

I orala studier på embryofetal utveckling hos råttor och subkutana studier på embryofetal utveckling hos råttor och kaniner observerades ingen utveckling av toxicitet utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern.

## **Innehåll**

Avsnittet gäller för: Kapsel, hård 300 mg

Visa läkemedlets innehåll

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

5 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**



Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

### **MT-nummer 14984**

Parallellimporteras från Spanien

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg violett, 21×7,5 mm, märkta P & U 395*

*20 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

*32 kapsel/kapslar blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*100 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

### **MT-nummer 16775**

Parallellimporteras från Grekland

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

*1 x 32 kapsel/kapslar blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*96 kapsel/kapslar blister, tillhandahålls för närvarande ej*

### **MT-nummer 17962**

Parallellimporteras från Frankrike

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

*32 kapsel/kapslar blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*96 kapsel/kapslar blister, tillhandahålls för närvarande ej*

**MT-nummer 18587**

Parallellimporteras från Österrike

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

20 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

32 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

100 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

**MT-nummer 22066**

Parallellimporteras från Tjeckien

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

16 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

32 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

96 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

**MT-nummer 22068**

Parallellimporteras från Ungern

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

16 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

32 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

96 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

**MT-nummer 43570**

Parallellimporteras från Polen

Information om förpackningar saknas för denna produkt

**MT-nummer 43582**

Parallellimporteras från Rumänien

DALACIN

*Kapsel, hård 300 mg*

96 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*