

2008 -11- 20

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
RÓD WZGLĘDEM
TERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DALACIN C, 75 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 75 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci chlorowodoru.
Produkt zawiera laktozę jednowodną – 144,23 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki.

Kapsułki twarde: dwuczęściowa, zielono-biała kapsułka oznaczona napisem „CLIN 75” oraz „Pfizer”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wykazano, że klindamycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klindamycynę, takie jak:

- zakażenia kości i stawów wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Peptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bacteroides spp.* (zwłaszcza *Bacteroides melaninogenicus*), *Fusobacterium spp.*;
- zapalenie ucha środkowego, gardła, zatok wywołane przez: *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* (zwłaszcza *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*;
- zakażenia zębów i jamy ustnej wywołane przez: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.* (zwłaszcza *Bacteroides melaninogenicus*), *Fusobacterium spp.*;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*;
- zakażenia w obrębie miednicy i jamy brzusznej wywołane przez: *Bacteroides spp.* (zwłaszcza *Bacteroides fragilis* i *Bacteroides melaninogenicus*), *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium perfringens*;
- zakażenia żeńskich narządów płciowych wywołane przez: *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*;
- płonica wywołana przez: *Streptococcus pyogenes* grupa A;
- posocznica i zapalenie wsierdza wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides spp.*

W przypadku ciężkiego przebiegu choroby wskazane jest zastosowanie produktu w postaci dożylniej. U chorych na zapalenie wsierdza lub posocznicę zasadniczo zaleca się rozpoczęcie leczenia od dożylnego podania klindamycyny.

Dalacin C należy stosować wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych. Planując zastosowanie produktu Dalacin C lekarz powinien wziąć pod uwagę rodzaj zakażenia oraz rozważyć ryzyko biegunki. Notowano bowiem przypadki zapalenia okrężnicy, występującego nawet 2 lub 3 tygodnie po podaniu produktu (patrz punkt 4.4).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zależnie od miejsca i nasilenia zakażenia, dzieciom w wieku od ponad 4 tygodni do 14 lat podaje się od 8 mg do 25 mg klindamycyny/kg mc./dobę.

Zaleca się podawanie produktu w 3 lub 4 dawkach podzielonych w ciągu doby.

U małych dzieci, które mogą mieć trudności z połknięciem kapsułki zaleca się stosowanie klindamycyny w postaci granulatu.

Jeśli konieczne jest stosowanie większych dawek, np. dla dorosłych i młodzieży w wieku ponad 14 lat, dostępne są produkty o większej zawartości substancji czynnej (kapsułki 150 mg lub 300 mg, roztwór do wstrzykiwań i infuzji 150 mg/ml). Dla dzieci dostępny jest granulak 75 mg/5 ml.

W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce β -hemolizujące leczenie należy kontynuować przez co najmniej 10 dni.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o średnim i znacznym stopniu ciężkości okres półtrwania klindamycyny wydłuża się. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki, gdy produkt Dalacin C podaje się co 8 godzin. Jednakże u pacjentów ze znaczną niewydolnością wątroby należy monitorować stężenie klindamycyny w osoczu. Zależnie od wyników tych badań może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U osób z niewydolnością nerek dochodzi do niewielkiego wydłużenia okresu półtrwania klindamycyny, nie powodującego konieczności zmniejszenia dawki. Również u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki, gdy produkt Dalacin C podaje się co 8 godzin. Jednakże u pacjentów z ciężką niewydolnością lub bezmoczem należy monitorować stężenie produktu w osoczu. Zależnie od wyników tych badań może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami do 8 lub nawet 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie

Klindamycyna nie jest eliminowana z organizmu podczas hemodializy. Dlatego nie ma konieczności podawania dodatkowej dawki leku przed dializą ani po dializie.

Sposób podawania

Kapsułki należy popić pełną szklanką płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować u osób uczulonych na klindamycynę lub linkomycynę (dochodzi do alergicznych reakcji krzyżowych na te substancje) oraz którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności wątroby,
- zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (miastenia, choroba Parkinsona),
- choroby żołądka i jelit w wywiadzie (np. przebyte zapalenie jelita grubego).

W trakcie długotrwałego stosowania produktu (przez ponad 3 tygodnie) należy regularnie kontrolować morfologię krwi oraz wskaźniki czynności wątroby i nerek.

Długotrwałe lub powtarzane stosowanie klindamycyny może prowadzić do nadkażeń lub do nadmiernego rozwoju opornych na produkt bakterii lub drożdżaków.

Klindamycyny nie należy stosować w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wirusy. Dalacin C kapsułki 75 mg nie nadaje się do leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze względu na za małe stężenie antybiotyku osiągalne w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Klindamycynę można na ogół stosować u pacjentów uczulonych na penicylinę. Mało prawdopodobne jest wystąpienie reakcji alergicznej na klindamycynę u osób uczulonych na penicylinę, ze względu na różnice w budowie cząsteczkowej tych antybiotyków. Istnieją jednakże pojedyncze doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu klindamycyny u osób ze stwierdzoną alergią na penicylinę. Należy więc zachować ostrożność podczas podawania klindamycyny pacjentom uczulonym na penicylinę.

Jeżeli w trakcie leczenia lub w ciągu kilku tygodni od jego zakończenia pojawi się biegunka, zwłaszcza ciężka i uporczywa, należy natychmiast odstawić lek. Biegunka może być bowiem objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Ta choroba, będąca powikłaniem antybiotykoterapii, może mieć przebieg zagrażający życiu. Natychmiast po ustaleniu rozpoznania rzekomobłoniastego zapalenia jelit należy wdrożyć odpowiednie leczenie (podaje się doustnie metronidazol, a w ciężkich przypadkach - wankomycynę). Nie należy podawać środków hamujących perystaltykę jelit ani innych działających zapierająco.

Stwierdzono, że przyczyną rzekomobłoniastego zapalenia jelit są enterotoksyny bakterii *Clostridium difficile*. Rozpoznanie tej choroby opiera się przede wszystkim na objawach klinicznych. Można je potwierdzić endoskopowo, bakteriologicznym badaniem kału oraz wykryciem enterotoksyn. U osób w podeszłym wieku lub osłabionych rzekomobłoniaste zapalenie jelit może mieć ciężki przebieg. Możliwe są nawroty pomimo zastosowania właściwego leczenia.

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Klindamycyny nie należy stosować jednocześnie z erytromycyną, gdyż *in vitro* zaobserwowano ich antagonistyczne działanie na bakterie.

Drobnoustroje odporne na linkomycynę wykazują również oporność na klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Ze względu na właściwości hamowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego klindamycyna może wzmacniać działanie środków zwiotczających (np. eteru, tubokuraryny, halogenków pankuronium). Może to prowadzić do nieoczekiwanych, zagrażających życiu powikłań śródoperacyjnych.

Kwestionowano skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych jednocześnie z klindamycyną. Dlatego w trakcie przyjmowania tego antybiotyku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

4.6 Cięża i laktacja

Klindamycyna przenika przez barierę łożyskową u ludzi. Po podaniu wielokrotnych dawek stężenie antybiotyku w płynie owodniowym wynosiło ok. 30% stężenia we krwi matki. Produkt może być stosowany w okresie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności.

Klindamycyna przenika do mleka matki. U niemowlęcia karmionego piersią nie można wykluczyć wystąpienia uczuleń, biegunki i nadkażenia błon śluzowych drożdżakami. Dlatego podczas leczenia klindamycyną nie należy karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu produktu Dalacin C na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane w poniższej tabeli wg klasyfikacji układów i narządów:

Klasyfikacja układów i narządów (wg MedDRA)	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Przemijająca neutropenia, leukopenia, eozynofilia, agranulocytoza, trombocytopenia, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktoidalne, ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, zapalenie wielostawowe
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenie smaku, gorączka polekowa, hamowanie przewodzenia nerwowo-mięśniowego
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku, rzekomobłoniaste zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby z żółtaczką cholestatyczną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista, pokrzywka, odropodobna wysypka, rumień wielopostaciowy, objawy przypominające zespół Stevensa-Johnsona, świąd, zapalenie pochwy, złuszczone i pęcherzowe zapalenie skóry, zespół Lyella
Badania diagnostyczne	Przemijające zwiększenie aktywności aminotranferaz w osoczu

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha lub biegunka, są na ogół lekkie i często ustępują w trakcie kontynuowania terapii lub po odstawieniu produktu. Działania te zależą od sposobu podania i od dawki. Reakcje anafilaktoidalne oraz ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości mogą czasem wystąpić już po pierwszym podaniu klindamycyny.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo rzadko obserwowane są ciężkie reakcje alergiczne (odczyny surowicze, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne aż do wstrząsu anafilaktycznego).

W razie wystąpienia tego typu powikłań należy przerwać podawanie produktu Dalacin C i zastosować środki stosowane na ogół w takich przypadkach (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatykomimetycznych lub zastosowanie wspomaganego oddychania).

Dotychczas nie obserwowano objawów przedawkowania produktu. Po ewentualnym przedawkowaniu zaleca się zastosowanie płukania żołądka.

Hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne. Swoista odtrutka nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy.

Kod ATC: J01FF01.

Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną linkomycyny. Należy do grupy linkozamidów, które są pochodnymi piranozydu i nie są podobne do innych znanych obecnie antybiotyków. Klindamycyna działa przede wszystkim bakteriostatycznie, a także bakteriobójczo w stopniu zależnym od stężenia w miejscu zakażenia i od wrażliwości drobnoustrojów.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na działanie klindamycyny *in vitro*:

Ziarenkowce tlenowe Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Staphylococcus epidermidis* (szczepy wytwarzające penicylinazę i szczepy niewytwarzające penicylinazy). W warunkach badania *in vitro* niektóre szczepy pierwotnie odporne na erytromycynę szybko nabywają oporność na klindamycynę,
- *Streptococcus spp.* (zwłaszcza *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* grupa A),

Pałeczki beztlenowe Gram-ujemne:

- *Bacteroides* spp., w tym *Bacteroides melaninogenicus* oraz *Bacteroides fragilis*,
- *Fusobacterium* spp.

Pałeczki beztlenowe Gram-dodatnie, niezarodnikujące:

- *Propionibacterium* spp.,
- *Eubacterium* spp.,
- *Actinomyces* spp.

Ziarenkowce beztlenowe i mikroaerofilne Gram-dodatnie:

- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.
- paciorkowce mikroaerofilne,
- laseczki rodzaju *Clostridium* są bardziej odporne na klindamycynę niż większość innych bakterii beztlenowych. Większość szczepów *Clostridium perfringens* jest wrażliwa, ale inne gatunki, np. *Clostridium sporogenes* i *Clostridium tertium* są często odporne na klindamycynę; należy wykonać oznaczenie wrażliwości na antybiotyki.

Inne drobnoustroje

- *Mobiluncus* spp.,
- *Gardnerella vaginalis*,
- *Mycoplasma hominis*.

Następujące drobnoustroje są zwykle odporne na klindamycynę:

- *Enterococcus* spp.
- pałeczki tlenowe Gram-ujemne,
- rodzaj *Nocardia*,
- *Neisseria meningitidis*,
- metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* i szczepy *Haemophilus influenzae* (w zależności od tego, z jakich ośrodków pochodzą dane).

Klindamycyna działa antagonistycznie w stosunku do erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. Bakterie odporne na klindamycynę nie wykazują oporności krzyżowej na penicyliny.

Drobnoustroje odporne na linkomycynę są również odporne na klindamycynę (całkowita oporność krzyżowa), a drobnoustroje odporne na erytromycynę są częściowo odporne na klindamycynę (częściowa oporność krzyżowa).

Klindamycyna jest wykrywana we krwi pępowinowej w stężeniu wynoszącym około 50% stężenia w surowicy krwi matki. Pozwala to przypuszczać, że produkt może osiągać stężenie terapeutyczne w organizmie płodu. Stwierdzono, że produkt jest wydzielany z mlekiem matki: jego stężenie w mleku wynosi do 4 µg/ml podczas podawania w maksymalnej dawce 600 mg oraz do 2 µg/ml po podaniu w dawce 300 mg. Z wyjątkiem pojedynczego doniesienia, nie zaobserwowano do tej pory działań niepożądanych produktu u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące produkt.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stosowane pochodne klindamycyny różnią się tylko do momentu wchłonięcia i rozszczepienia estru. Później klindamycyna występuje w organizmie w postaci zasady (postać czynna). Estry należy uważać za prekursorzy czynnej postaci leku (pro-lek).

Po podaniu doustnym klindamycyny chlorowodorek jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednocześnie spożyty pokarm nieznacznie wydłuża okres wchłaniania. Po podaniu produktu na czczo substancja czynna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po ok. 45 - 60 minutach, a gdy podaje się go po posiłku – po ok. 2 godzinach. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym podaniu 150 mg i 300 mg klindamycyny wynosi odpowiednio od 1,9 µg do 3,9 µg/ml (po posiłku) i od 2,8 µg do 3,4 µg/ml (na czczo).

Stopień wiązania się klindamycyny z białkami osocza zależy od jej stężenia. W zakresie stężeń terapeutycznych wynosi od 80% do 94%.

Klindamycyna dobrze przenika do tkanek, przenika przez łożysko i do mleka matki. Dyfuzja do przestrzeni płynowych, nawet w stanie zapalnym opon mózgowo-rdzeniowych, jest niewystarczająca. Produkt osiąga wysokie stężenie w tkance kostnej.

Klindamycyna jest wydalana przede wszystkim z żółcią, po przejściu przez wątrobę. Niektóre metabolity są czynne mikrobiologicznie. Substancje indukujące enzymy wątrobowe skracają średni okres działania klindamycyny w organizmie.

Klindamycyna jest wydalana w około 2/3 z kałem i w 1/3 z moczem.

Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi około 3 godzin u dorosłych i około 2 godzin u dzieci. U osób zaburzeniami czynności nerek oraz niewydolnością wątroby, stopnia średniego do ciężkiego, dochodzi do wydłużenia tego okresu.

Klindamycyna nie jest eliminowana z organizmu podczas hemodializy.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W przeprowadzanych na różnych gatunkach zwierząt badaniach toksyczności ostrej klindamycyny i jej soli stwierdzono, że LD₅₀ tego produktu zawiera się w przedziale od 1800 do 2620 mg/kg mc. po podaniu *per os* oraz od 245 do 820 mg/kg mc. po podaniu dożylnym. W tych badaniach stwierdzano u zwierząt wyraźnie obniżoną aktywność i drgawki.

Toksyczność przewlekła

U szczurów i psów, które codziennie przez okres maksymalnie jednego roku otrzymywały *per os* klindamycyny chlorowodorek, maksymalna tolerowana dawka dobową zawierała się w przedziale od 300 mg do 600 mg/kg mc. U psów po codziennej dawce 300 mg/kg mc. stwierdzono podwyższenie aktywności aminotransferaz w osoczu, przy czym inne parametry kliniczno-biochemiczne pozostawały bez zmian. Po codziennej dawce 600 mg/kg mc u psów dochodziło do zmian w obrębie błony śluzowej żołądka oraz pęcherzyka żółciowego.

Potencjał mutagenny

Badania na zwierzętach nad mutagennością klindamycyny nie wskazywały na to, aby produkt ten wykazywał potencjał mutagenny.

Potencjał kancerogenny

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących kancerogennego oddziaływania produktu.

Toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu

Badania z klindamycyną na szczurach i myszach nie wskazywały na to, aby powodowała ona zaburzenia płodności lub miała właściwości embriofetotoksyczne. Nie wykazano zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych w badaniu przeprowadzonym na noworodkach szczurzych, których matki były narażone na działanie produktu w pierwszym trymestrze ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, talk, laktoza jednowodna.

Skład kapsułki:

korpus: tytanu dwutlenek (E171), żelatyna;

wieczko: indygokarmina (E132), żółcień chinolinowa (E104), tytanu dwutlenek (E171), żelatyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w normalnych warunkach wilgotności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al zawierające 16 lub 20 kapsulek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych zaleceń, oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Manufacturing Belgium NV.
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0711

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.10.1978 r./ 29.03.1999 r./ 27.04.2004 r./ 28.04.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 11