

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DALACIN 2 % vaginalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram vaginalkräm innehåller 20 mg klindamycin (som klindamycinfosfat).
En applikator med vaginalkräm (cirka 5 g) innehåller cirka 100 mg klindamycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol 10 mg/g, cetostearylalkohol 32,1 mg/g och propylenglykol 50 mg/g.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkräm.

Vit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vaginalkräm innehållande klindamycinfosfat har visat sig vara effektiv för behandling av bakteriell vaginos (*Haemophilus*-vaginit, *Gardnerella*-vaginit, *Corynebacterium*-vaginit, ospecifik vaginit eller anaeroba vaginoser). Dalacin vaginalkräm har visat sig vara effektiv för behandling av både gravida kvinnor under den andra trimestern och kvinnor som inte är gravida.

Andra patogener som ofta är associerade med olika typer av vulvovaginit, liksom infektioner orsakade av *Trichomonas vaginalis* och *Candida albicans*, ska uteslutas genom laboratorietester innan behandling inleds.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En applikator (cirka 5 g, innehåller cirka 100 mg klindamycin) med vaginalkräm intravaginalt vid sänggåendet i sju dygn.

4.3 Kontraindikationer

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

Antibiotikarelaterad kolit i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Före eller efter insättning av klindamycin kan andra infektioner såsom *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* och gonokockinfektioner behöva utredas med hjälp av lämpliga laboratorietester.

Användning av klindamycin kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, i synnerhet jästsvampar.

Symtom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter antimikrobiell behandling (se avsnitt 4.8). Pseudomembranös kolit har rapporterats med de flesta antibiotika, inklusive klindamycin, och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Måttligt svåra fall kan förbättras efter utsättning av läkemedlet.

Endast en liten mängd klindamycin (cirka 4 %) absorberas i kroppen från intravaginalt administrerad klindamycinfosfatkräm. Behandling med Dalacin vaginalkräm måste avbrytas vid pseudomembranös kolit. Adekvat antibakteriell behandling ska ordineras. Läkemedel som försämrar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av Dalacin vaginalkräm till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom såsom Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Liksom vid alla vaginala infektioner rekommenderas inte samlag under behandling med Dalacin vaginalkräm.

Läkemedlet innehåller mineralolja (6,42 viktprocent), vilket kan försvaga latex och gummi och därmed även kondomer och pessar. Användning av sådana preventivmedel inom 72 timmar efter behandling med Dalacin vaginalkräm rekommenderas inte eftersom det kan leda till sämre preventiv effekt och sämre skydd mot sexuellt överförda sjukdomar. Följaktligen ska något annat preventivmedel användas under Dalacin-behandling.

Andra vaginala produkter (t.ex. tamponger och vaginalsköljning) rekommenderas inte under behandling med Dalacin vaginalkräm.

Information om hjälpämne

En applikator med Dalacin vaginalkräm innehåller 50 mg bensylalkohol, vilket motsvarar 10 mg/g. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och lindrig lokal irritation.

En applikator med Dalacin vaginalkräm innehåller 160,5 mg cetostearylalkohol, vilket motsvarar 32,1 mg/g. Cetostearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

En applikator med Dalacin vaginalkräm innehåller 250 mg propylenglykol, vilket motsvarar 50 mg/g.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Dalacin vaginalkräm för barn har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga data finns tillgängliga om interaktioner mellan klindamycin vaginalkräm och andra intravaginala läkemedel som används samtidigt.

Systemiskt administrerat klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka verkan av andra läkemedel som fungerar på samma sätt. Klindamycin ska därför användas med försiktighet till patienter som får sådana läkemedel (se avsnitt 4.9).

Korsresistens har observerats mellan klindamycin och linkomycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Studier av reproduktionstoxicitet på råtta och mus där man använde perorala och parenterala doser av klindamycin från 100 till 600 mg/kg/dygn, påvisade inte några fosterskadande effekter av klindamycin. Bland fosterbehandlade arter observerades klyftgom i en muspopulation. Denna reaktion kunde inte ses i andra musstammar eller hos andra arter och bedöms därför vara en effekt specifik för denna stam. Reproduktionsstudier på djur är inte alltid representativa för människa.

I kliniska studier har klindamycin administrerats både intravaginalt under andra trimestern och systemiskt under andra och tredje trimestern, utan ökad frekvens av medfödda missbildningar.

Om klindamycin vaginalkräm används under andra eller tredje trimestern förefaller risken för fosterskador vara låg. Klindamycin kan användas för behandling av gravida kvinnor under andra och tredje trimestern om det finns ett klart behov.

Klindamycin vaginalkräm rekommenderas inte under första trimestern eftersom det inte finns några adekvata och välkontrollerade kliniska studier av gravida kvinnor under denna period.

Amning

Det är okänt om klindamycin utsöndras i bröstmjölk efter intravaginal administrering av klindamycin.

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 floran 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 råtta som behandlats peroralt med klindamycin sågs inga effekter på fertilitet eller parningsförmåga. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur vid vaginal administrering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för klindamycin vaginalkräm har utvärderats både hos icke-gravida patienter och under den andra och tredje trimestern hos gravida patienter. De flesta biverkningarna var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Den vanligaste biverkningen är vaginal kandidos. Pseudomembranös kolit kan uppträda under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar

I följande tabell redovisas de biverkningar av Dalacin vaginalkräm som observerats i kliniska studier eller efter att läkemedlet godkänts för försäljning, indelade efter organsystem och frekvens. 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	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		<i>Candida</i> -infektion, svampinfektion	Bakterieinfektion, hudkandidos	
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Hypertyreos	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Övre luftvägsinfektion	Epistaxis	
Magtarmkanalen		Buksmäta, förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, dysgeusi	Utspänd buk, flatulens, dålig andedräkt, dyspepsi	Pseudo-membranös kolit* (se avsnitt 4.4), gastrointestinala besvär
Hud och subkutan vävnad		Klåda (ej på appliceringsstället), utslag	Urtikaria, erytem, makulopapulöst utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmäta		
Njuror och urinvägar		Urinvägsinfektion, glukosuri, proteinuri	Dysuri	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		Onormal förlossning		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vulvovaginal kandidos	Vulvovaginit, vulvovaginala rubbningar, menstruationsrubbningar, vulvovaginal smärta, metrorragi, vaginal flytning	Vulvovaginit orsakad av <i>Trichomonas</i> , vaginal infektion, bäckensmäta, endometrios	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Inflammation, smärta	
Undersökningar			Avvikande resultat i mikrobiologiska tester	

* Biverkning identifierad efter godkännandet för försäljning

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

Det finns inga rapporter om överdosering av klindamycin. Vaginalt applicerat klindamycinfosfat i vaginalkräm kan absorberas i kroppen i mängder som ger systemiska effekter. Vid överdosering ska allmänt symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in efter behov. Oavsiktlig förtäring av krämen kan orsaka effekter liknande dem som ses efter peroral administrering av klindamycin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva och antiseptiska medel för gynekologiskt bruk, antibiotika, ATC-kod: G01AA10

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriernas proteinsyntes på ribosomnivå. Klindamycin binder främst till 50S-subenheten på bakteriernas ribosomer och påverkar translationsprocessen. Klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro*, men snabb hydrolys *in vivo* omvandlar föreningen till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Klindamycin, liksom de flesta proteinsynteshämmare, är i huvudsak bakteriostatisk och dess effekt är beroende av den tid som koncentrationen av den aktiva substansen överskrider den minsta hämmade koncentrationen (minimum inhibitory concentration, MIC) för patogenen.

Resistens mot klindamycin beror framför allt på förändring av ribosomens bindningsställe. Detta är normalt en kemisk förändring av RNA-baser eller en punktmutation av RNA eller ibland proteiner. Korsresistens *in vitro* har påvisats mellan linkosamider, makrolider och streptogramin B hos vissa organismer. Korsresistens har konstaterats mellan klindamycin och linkomycin.

Mikrobiologi

Klindamycin har visat effekt mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier och grampositiva aeroba bakterier som är känsliga för klindamycin. *In vitro* har klindamycin visat effekt mot följande mikrober som sannolikt kan orsaka bakteriell vaginos: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis* och *Peptostreptococcus spp.*

Brytpunkter

Följande MIC-värden rekommenderas för att skilja känsliga organismer från partiellt känsliga och partiellt känsliga organismer från resistenta organismer (FinRes-rekommendation):

Känsliga (S) $\leq 0,5$ mg/l

Resistenta (R) $\geq 4,0$ 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, som kan påverka den samlade effekten av läkemedlet på appliceringsstället.

Känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens hos vissa arter kan variera geografiskt och över tid. Det lokala resistensläget ska därför kontrolleras, särskilt inför behandling av en allvarlig infektion. När resistensen lokalt är sådan att den nytta som kan förväntas av läkemedlet kan ifrågasättas, åtminstone för några typer av infektioner, ska expert konsulteras vid behov.

Bakterieodling och känslighetstestning utförs inte rutinmässigt för att säkerställa diagnosen bakteriell vaginos och för att bestämma behandling. Ingen standardmetod har definierats för känslighetstestning av eventuella patogener vid bakteriell vaginos, såsom *Gardnerella vaginalis*- och *Mobiluncus*-arter. Metoder för att testa känsligheten hos *Bacteroides*-arter och grampositiva anaeroba kocker och *Mycoplasma*-arter har beskrivits av CLSI-institutet (Clinical and Laboratory Standards Institute). Dessutom har både EUCAST och CLSI publicerat gränsvärden för klindamycinkänslighet för gramnegativa och grampositiva anaerobes. Kliniska isolat som visar sig vara känsliga för klindamycin i testet och som är resistenta mot erytromycin ska också testas med D zone-test för inducerbar klindamycinresistens. Gränsvärdena är dock avsedda att styra systemisk snarare än lokal antibiotikabehandling.

Mikrob VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER Grampositiva aeroba mikrober	Prevalens för resistens
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1 %

Klinisk effekt

I en klinisk dubbelblind studie jämfördes Dalacin 2 % vaginalkräm med placebo hos 218 patienter. Studieresultaten visade att Dalacin botade bakteriell vaginos fullständigt hos 35 % av patienterna och lindrade symtomen hos 25 % av patienterna. I placebogruppen var motsvarande siffror 9 % respektive 4 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravaginal dos om 100 mg klindamycin en gång dagligen (som klindamycinfosfat), dvs. 5 gram vaginalkräm 2 %, administrerat i 7 dagar i följd till 5 kvinnor med bakteriell vaginos, var absorptionen långsammare och den interindividuella variationen mindre än hos friska kvinnor. Cirka 4 % av dosen (2 % till 8 %) absorberades systemiskt. Maximal klindamycinkoncentration i serum som observerades den första dagen var i genomsnitt 13 ng/ml (6-34 ng/ml) och på dag 7 var den i genomsnitt 16 ng/ml (7-26 ng/ml). Maximal koncentration i serum uppnåddes cirka 14 timmar (4-24 timmar) efter dosering.

Efter upprepad vaginal dosering av Dalacin 2 % vaginalkräm sågs endast ringa eller ingen systemisk ackumulering av klindamycin. Den systemiska halveringstiden var 1,5-2,6 timmar.

Äldre patienter

De kliniska studierna av Dalacin 2 % vaginalkräm omfattade inte tillräckligt många patienter som var äldre än 65 år för att man skulle kunna avgöra om dessa har en annorlunda respons på behandlingen än yngre patienter.

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

Reproduktionseffekter av Dalacin vaginalkräm har studerats hos råttor och mus genom administrering av klindamycin 20–600 mg/kg/dygn subkutant eller peroralt. Inga belägg för skadliga effekter på reproduktion eller foster observerades. Gomsplatt sågs hos fostren hos en musart. Eftersom inget liknande kunde konstateras hos andra musarter eller -stammar bedöms detta som en artspezifisk effekt.

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

Sorbitanstearat
Polysorbit 60

Propylenglykol (E1520)
Stearinsyra
Cetostearylalkohol
Cetylpalmitat
Flytande paraffin
Bensylalkohol (E1519)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända fysikaliska inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 g, 7 applikatorer av polyeten.
Tuben är tillverkad av laminat och det vita locket av polypropen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

11508

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.6.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.6.2021