

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dalacin 100 mg vagitorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klindamycinfosfat motsvarande 100 mg klindamycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium.

Semisolid, vitt till benvitt vagitorium.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dalacin vagitorium är indicerad för behandling av bakteriell vaginos (tidigare benämnd *Haemophilus*-vaginit, *Gardnerella*-vaginit, ospecifik vaginit, *Corynebacterium*-vaginit eller anaerob vaginos).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är ett vagitorium i slidan vid sänggåendet under tre dagar i följd (se avsnitt 6.6).

Äldre population

Användning av Dalacin vagitorier har inte studerats hos patienter över 65 års ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Användning av Dalacin vagitorier har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för Dalacin vagitorier för barn under 16 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

Dalacin ska användas intravaginalt (se avsnitt 6.6).

Allmänna riktlinjer för korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.3 Kontraindikationer

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

Dalacin är även kontraindicerat hos patienter med antibiotikarelaterad kolit i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan eller efter behandlingen med Dalacin påbörjas kan andra infektioner, som *Tricomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* och gonokock-infektion, behöva uteslutas med lämpligt laboratorietest.

Användning av Dalacin kan resultera i överväxt av icke känsliga organismer, särskilt jästsvampar.

Symptom på pseudomembranös kolit kan uppträda under eller efter behandling med antibiotika (se avsnitt 4.8). Pseudomembranös kolit har rapporterats i samband med de flesta antibiotika, inklusive klindamycin, klassad alltifrån mild till livshotande. Det är viktigt att detta beaktas om patienten får diarré i samband med antibiotikabehandling. I måttligt svåra fall kan besvären gå tillbaka om läkemedlet sätts ut.

Klindamycinbehandling ska avbrytas om pseudomembranös diarré inträffar. Adekvat antibiotikabehandling ska sättas in. Peristaltikhämmande preparat är kontraindicerade i detta sammanhang.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av Dalacin 100 mg vagitorier till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom såsom Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Som vid alla vaginala infektioner rekommenderas inte samlag under behandling med Dalacin vagitorier. Latexkondomer och latexpressar kan försvagas om de är i kontakt med suppositoriebasen i Dalacin vagitorier (se avsnitt 6.2). Den preventiva effekten och skyddet mot sexuellt överförda sjukdomar kan försvagas, varför denna typ av preventivmedel inte bör användas förrän tidigast 72 timmar efter avslutad behandling med Dalacin vagitorium.

Under behandling med Dalacin vagitorier bör inte andra produkter användas i slidan (t ex tampong och intimspray).

Studier för att visa effekt och säkerhet för Dalacin vagitorier har inte gjorts på följande populationer: gravida, ammande kvinnor, patienter med nedsatt leverfunktion, immunbrist eller kolit.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Dalacin vagitorier för pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ingen information finns att tillgå om samtidig användning av andra vaginala läkemedel och Dalacin vagitorier.

Systemisk givet klindamycinfosfat har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper, vilka kan förstärka effekten av andra läkemedel för neuromuskulär blockering. Hos patienter som får sådana läkemedel ska klindamycin därför användas med försiktighet (se avsnitt 4.9 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Användning av Dalacin rekommenderas inte under första trimestern, eftersom det saknas kontrollerade studier från kvinnor under denna graviditetsperiod.

I kliniska prövningar har intravaginal användning av Dalacin vaginala produkter hos gravida kvinnor under den andra trimestern eller med systemisk användning av klindamycinfosfat under den andra och tredje trimestern inte associerats med fosterskador.

Dalacin kan användas för behandling av kvinnor gravida i andra och tredje trimestern om ett klart behov föreligger. Under graviditet bör vagitoriet föras in med fingrarna.

Amning

Det är okänt om klindamycin utsöndras i bröstmjolk efter vaginal administrering; det används emellertid i mycket lägre doser än systemiskt administrerat klindamycin och uppskattningsvis absorberas 30 % (6-70 %) systemiskt. Efter systemisk användning har klindamycin rapporterats förekomma i bröstmjolk i koncentrationer på <0,5 till 3,8 µg/ml.

Om klindamycin administreras systemiskt till en ammande moder finns det risk för biverkningar på det ammade barnets tarmflora såsom diarré eller blod i avföringen, eller hudutslag. Användning av Dalacin vagitorier vid amning kan övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger riskerna för barnet.

Fertilitet

Djurstudier visade inga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Säkerheten av klindamycin vagitorier har utvärderats hos icke-gravida i kliniska prövningar. Rapporterade frekvenser: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer	Svampinfektion, candidainfektion	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Magont, diarré, illamående	Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Generaliserad klåda (ej vid appliceringsstället)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Flanksmärta
Njurar och urinvägar		Pyelonefrit, dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vulvovaginal candida, vulvovaginal smärta, vulvovaginalt problem	Vaginal infektion, vaginal flytning, menstruationsrubbnings
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta vid appliceringsstället, klåda (topikalt på appliceringsstället), lokaliserat ödem, smärta, feber

Pseudomembranös kolit förekommer för alla antibiotika av denna klass.

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 med Dalacin vagitorier.

Vaginalt applicerad klindamycinfosfat i Dalacin kan absorberas i tillräcklig utsträckning för att ge systemiska effekter.

Vid överdosering ska generell symtombehandling och stödjande åtgärder sättas in efter behov.

Oavsiktligt intag via munnen, kan ge effekter jämförbara med de man får vid peroralt givet klindamycin vid terapeutiska koncentrationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva och antiseptiska medel, exkl kombinationer med glukokortikoider, antibiotika, **ATC-kod: G01AA10**

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar den bakteriella proteinsyntesen på den bakteriella ribosomnivån. Läkemedlet binds i första hand till 50 S-subenheten i ribosomen och påverkar överföringsprocessen. Klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro* men *in vivo* sker en snabb hydrolys som omvandlar föreningen till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Liksom de flesta proteinsynteshämmare är klindamycin framförallt bakteriostatiskt och effekten förknippas med hur länge koncentrationen av den aktiva substansen ligger kvar över MIC för den infekterande organismen.

Resistens mot klindamycin beror ofta på modifiering av målstället på ribosomen, vanligen genom kemisk modifiering av RNA-baser eller genom punktmutationer i RNA eller ibland i proteiner. Korsresistens har påvisats *in vitro* mellan linkosamider, makrolider och streptogramin B hos vissa organismer. Korsresistens mellan klindamycin och linkomycin har påvisats.

Känslighet *in-vitro*

Klindamycin är *in vitro* aktivt mot de flesta av följande stammar av organismer som har rapporterats ha samband med bakteriell vaginos:

- *Bacteroides* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*
- *Peptostreptococcus* spp.

Standardmetod för resistensbestämning för de potentiella bakteriella vaginospatogenerna, *Gardnerella vaginalis* och *Mobiluncus* spp. har inte fastställts. Klindamycins brytpunkter för känslighet för gramnegativa och grampositiva anaeroba har publicerats av EUCAST. Kliniska isolat som testas

känslighet för klindamycin och resistens mot erytromycin ska också testas för inducerbar klindamycinresistens med D-testet. Brytpunkterna är emellertid avsedda för att styra systemisk, snarare än lokal antibiotikabehandling.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Systemisk absorption av klindamycin beräknades efter intravaginal dosering en gång dagligen med klindamycinfosfat vaginalt suppositorie (motsvarande 100 mg klindamycin) administrerat till 11 friska frivilliga kvinnor under 3 dagar. Ungefär 30 % (mellan 6 % och 70 %) av den administrerade dosen absorberades systemiskt vid dag 3 av doseringen, baserat på ytan under koncentration-tid-kurvan (AUC). Den systemiska absorptionen uppskattades i den frivilliga gruppen med hjälp av en subterapeutisk 100 mg intravenös dos av klindamycinfosfat och som jämförelse en 100 mg dos av klindamycinfosfat vaginalkräm. AUC-medelvärdet 3 dagar efter dosering med suppositoriet var 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (intervall 0,42 till 11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$). C_{max} observerat 3 dagar efter dosering med suppositoriet var i genomsnitt 0,27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervall 0,03 till 0,67 $\mu\text{g}/\text{ml}$) och observerades ca 5 timmar efter dosering (intervall 1 till 10 timmar). Däremot var AUC och C_{max} i genomsnitt 11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (intervall 5,1 till 26 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) och 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervall 2,4 till 5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) efter en intravenös singeldos. Den genomsnittliga halveringstiden efter dosering med suppositoriet var 11 timmar (intervall 4 till 35 timmar) och anses begränsas av absorptions hastigheten.

Resultatet från denna studie visade att den systemiska exponeringen av klindamycin (baserat på AUC) från suppositoriet var i genomsnitt tre gånger lägre än från en enda subterapeutisk 100 mg intravenös dos av klindamycin. I förhållande till en jämförbar dos av klindamycin vaginalkräm var den systemiska absorptionen av vagitoriet ungefär 7 gånger högre än efter dosering av vaginalkräm, med ett AUC och C_{max} medelvärde på respektive 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (intervall 0,13 till 1,16 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) och 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervall 0,01 till 0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Dessutom är den rekommenderade dagliga och totala dosen av intravaginalt klindamycin suppositorie mycket lägre än vad som normalt ges i oral eller parenteral klindamycin terapi (100 mg klindamycin per dag i 3 dagar vilket motsvarar ungefär absorbering av 30 mg per dag från vagitoriet i förhållande till 600 till 2700 mg/dag i upp till 10 dagar eller mer, oralt eller parenteralt). Den totala systemiska exponeringen för klindamycin efter administrering av klindamycin vaginala vagitorier är avsevärt lägre än den systemiska exponeringen som uppnås med en terapeutisk dos av klindamycinhydroklorid oralt (två gånger till 20-faldigt lägre) eller klindamycinfosfat parenteralt (40-faldigt till 50-faldigt lägre).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

Klindamycinfosfat (5 mg) suspenderat i ett suppositorium av hårdfett (en suppositoriebas bestående av en blandning av glycerider av mättade fettsyror) testades i försök med ovariektomerade råttor. Resultaten indikerade att beredningen gav en mild vaginal irritation under behandlingen, vilken snabbt gick tillbaka när behandlingen avbröts.

Carcinogenicitet/mutagenicitet

Långtidsstudier med klindamycin för att utvärdera dess potentiella carcinogenicitet har inte genomförts på djur. Genotoxicitetstester i form av mikrokärn- och Ames test på råttor har utförts med negativt resultat.

Reproduktionstoxicitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats peroralt med upp till 300 mg/kg/dygn av klindamycin (31 gånger den humana exponeringen, räknat som mg/m^2), visade inga effekter på fertilitet eller parningsförmåga. Inga fertilitetsstudier har utförts där djuren behandlats vaginalt.

I orala studier på embryo/fosterutvecklingen hos råttor och i subkutana studier för att undersöka embryo/fosterutvecklingen hos råttor och kanin, observerades ingen embryofetal toxicitet utom vid

doser som var toxiska för modern. Hos råtta observerades maternell dödlighet vid ca 400 gånger den dos som ges till människa. Hos kanin observerades maternell toxicitet, inklusive abort, vid 50 gånger den dos som ges till människa. Embryo/fostertoxicitet, inklusive bortstötning av foster efter implantation och minskad livsduglighet hos kanin, förekom vid 120 gånger den dos som ges till människa. Ingen teratogenicitet med klindamycin sågs varken hos råtta eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett.

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen information finns om samtidig användning med andra intravaginala produkter. Användning av latexkondomer rekommenderas inte under behandlingen med Dalacin vagitorier. Det finns inga uppgifter om inverkan av Dalacin vagitorium på latexpressar.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ask med tre vagitorier, individuellt förseglade i laminerade foliepåsar (sammanhängande).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska inte användas om foliepåsen är skadad, öppnad eller ofullständigt förseglad.

Applicering:

- Tag ut vagitoriet ur foliepåsen.
- Ligg på rygg med knäna uppdagna mot bröstet.
- För in vagitoriet i slidan med spetsen på långfingret, så högt upp som det går utan att det känns obehagligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31699

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.8.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 4.3.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.7.2021