

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 2 % emätinemuksiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emätinemuksiovoidetta sisältää 20 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).
Yksi asettimellinen emätinemuksiovoidetta (n. 5 g) sisältää noin 100 mg klindamysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/g, setostearyylialkoholia 32,1 mg/g ja propyleeniglykolia 50 mg/g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuksiovoide.

Valkoinen emuksiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klindamysiinifosfaattia sisältävän emätinemuksiovoiteen on todettu olevan tehokas bakteerivaginoosin hoidossa (*Haemofilus*-vaginiitti, *Gardnerella*-vaginiitti, *Corynebacterium*-vaginiitti, epäspesifinen vaginiitti, tai anaerobiset vaginoosit). Dalacin-emätinemuksiovoide on todettu tehokkaaksi sekä toisen raskauskolmanneksen aikana että ei-raskaana olevilla naisilla.

Muut vulvovaginiitteihin sekä *Trichomonas vaginalis*- ja *Candida albicans* -infektioihin yleensä liittyvät taudinaiheuttajat on suljettava pois laboratoriotestein ennen hoidon aloittamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi asettimellinen (n. 5 g, sisältää n. 100 mg klindamysiiniä) emätinemuksiovoidetta emättimeen nukkumaan mentäessä seitsemän vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin havaittu antibioottihoitoon liittynyt koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen klindamysiinihoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen muut mahdolliset infektiot, kuten *Trichomonas vaginalisin*, *Candida albicansin*, *Chlamydia trachomatisin* aiheuttamat infektiot ja gonokokki-infektiot, voi olla tarpeellista tutkia sopivin laboratoriotestein.

Klindamysiinin käyttö voi johtaa sille ei-herkkien organismien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Pseudomembranoottiseen koliittiin viittaavia oireita saattaa ilmaantua bakteerilääkehoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu melkein kaikkien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien klindamysiini, käytön yhteydessä ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi sen mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Keskivaikeat tapaukset voivat parantua lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Emättimeen annostellusta klindamysiinifosfaatti-emulsiovoiteesta imeytyy klindamysiiniä elimistöön vain vähän (n. 4 %). Dalacin-emätinmulsiovoiteen käyttö on lopetettava, jos pseudomembranoottista koliittia esiintyy. Potilaalle on määrättävä tarpeellinen bakteerilääkehoito. Antiperistaltisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dalacin-emätinmulsiovoidetta määrätään potilaille, joilla on jokin tulehduksellinen suolistosairaus kuten Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus.

Kuten kaikkien emätintulehdusten yhteydessä, yhdyntää ei suositella Dalacin-emätinmulsiovoiteen käytön aikana.

Valmiste sisältää mineraaliöljyä (6,42 % w/w), joka saattaa haurastuttaa lateksia ja kumia ja siten myös kondomeja ja pessaaria. Näiden käyttöä ei suositella 72 tuntiin Dalacin-emätinmulsiovoiteen käytön jälkeen, sillä ehkäisyteho tai suoja sukupuolitauteja vastaan saattaa heikentyä. Siksi Dalacin-hoidon aikana olisi käytettävä jotain muuta ehkäisymenetelmää.

Muiden emätinvalmisteiden (kuten tampoonit ja emätinhuuhtelut) käyttöä ei suositella Dalacin-emätinmulsiovoiteen käytön aikana.

Tietoa apuaineista

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinmulsiovoidetta sisältää 50 mg bentsyylialkoholia, joka vastaa 10 mg/g. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinmulsiovoidetta sisältää 160,5 mg setostearyylialkoholia, joka vastaa 32,1 mg/g. Setostearyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketushottumaa).

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinmulsiovoidetta sisältää 250 mg propyleeniglykolia, joka vastaa 50 mg/g.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinmulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoja klindamysiini-emätinmulsiovoiteen ja muiden samanaikaisesti käytettävien emätinlääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole saatavana.

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu hermo-lihasliitosta lamaavia ominaisuuksia, mikä voi lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien lääkkeiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin annossa tällaisia lääkkeitä saaville potilaille (ks. kohta 4.9).

Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on havaittu ristiresistenssiä.
Klindamysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu antagonismia *in vitro*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja hiirille suun kautta ja parenteraalisesti annoksilla 100–600 mg/kg/vrk, ei havaittu klindamysiinistä aiheutuvia sikiövaurioita. Suulakihalkioita havaittiin sikiöaikana hoitoa saaneilla eläinlajeilla yhdessä hiirikannassa; tätä ei havaittu muilla hiirikannoilla tai muilla lajeilla, ja siksi sitä pidetään erityisesti tälle kannalle ominaisena piirteenä. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa klindamysiiniä on annosteltu emättimeen toisen raskauskolmanneksen aikana ja systeemisesti toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, eikä tällaiseen käyttöön ole liittynyt synnynäisten poikkeavuuksien lisääntymistä.

Jos klindamysiini-emätinemulsioidetta käytetään toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, mahdollisuus sikiövaurioiden ilmaantumiseen vaikuttaa vähäiseltä. Klindamysiinillä voidaan hoitaa raskaana olevia naisia toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos se katsotaan selvästi tarpeelliseksi.

Klindamysiini-emätinemulsiovoiteen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, koska valmisteen käytöstä tänä aikana ei ole olemassa riittäviä, hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö emättimeen annosteltu klindamysiini ihmisen rintamaitoon. Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on kuitenkin raportoitu kulkeutuvan ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml systeemisen käytön jälkeen.

Klindamysiinillä voi olla rintaruokituksen imeväisen maha-suolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Jos imettävä äiti tarvitsee klindamysiiniä suun kautta tai laskimoon, imetystä ei tarvitse keskeyttää, mutta mieluiten olisi käytettävä jotain vaihtoehtoisia lääkkeitä. Lääkitystä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan hyödyt imeväisen kehitykseen ja terveyteen, äidin kliininen klindamysiinin tarve sekä rintaruokitukselle imeväiselle klindamysiinistä tai äidin perussairaudesta mahdollisesti koituvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, joissa klindamysiiniä olisi annosteltu emättimeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Klindamysiinillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita, tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klindamysiini-emätinemuksiovoiteen turvallisuutta on arvioitu sekä ei-raskaana olevilla potilailla että raskaana olevilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Suurin osa ei-toivotuista haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia. Useimmin raportoitu haittavaikutus on emättimen kandidiaasi. Pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on esitetty Dalacin-emätinemuksiovoiteen haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		<i>Candida</i> -infektio, sieni-infektio	Bakteeri-infektio, ihon kandidiaasi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Umpieritys			Kilpirauhasen liikatoiminta	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Ylähengitystie-infektio	Nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, makuaisin muutokset	Vatsan pingotus, ilmavaivat, hengityksen haju, ruoansulatushäiriöt	Pseudomembranoottinen koliitti* (ks. kohta 4.4), maha-suolikanavan vaivat
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina (ei annostelupaikassa), ihottuma	Nokkosihottuma, punoitus, makulopapulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsatietulehdus, glukosuria, proteinuria	Dysuria	
Raskauteen ja synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat		Epänormaali synnytys		
Sukupuolielimet ja rinnat	Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi	Vulvovaginiitti, vulvovaginaaliset häiriöt,	<i>Trichomonas</i> -vulvovaginiitti, emätintulehdus, kipu	

		kuukautishäiriöt, kipu ulkosynnyttimissä ja emättimessä, metrorragia, emätinvuoto	lantion alueella, endometrioosi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Tulehdus, kipu	
Tutkimukset			Mikrobiologisten kokeiden poikkeavat tulokset	

* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klindamysiiniin yliannostuksesta ei ole raportoitu. Emättimeen annostellusta emätinemuksiovoiteesta klindamysiiniä voi imeytyä elimistöön määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti. Yliannostustapauksissa hoito on tarpeen mukaan yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Valmisteen nauttiminen vahingossa suun kautta saattaa aiheuttaa samantyyppisiä vaikutuksia kuin mitä suun kautta annettava klindamysiini aiheuttaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit, Antibiootit
ATC-koodi: G01AA10

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä bakteerien ribosomitasonilla. Klindamysiini sitoutuu ensisijaisesti bakteeriribosomien 50S alayksikköön ja vaikuttaa translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, se hydrolysoituu *in vivo* nopeasti antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi.

Klindamysiini, kuten useimmat proteiinisynteesin estäjät, on pääasiassa bakteriostaattinen, ja sen teho on verrannollinen siihen, kuinka pitkään vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy taudinaiheuttajan pienintä estopitoisuutta (minimum inhibitory concentration, MIC) suurempana.

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten muutoksesta ribosomin kiinnittymiskohdassa. Kyseessä on tavallisesti kemiallinen muutos RNA:n emäksissä tai RNA:n tai toisinaan proteiinien pistemutaatio. Linkosamidien, makrolidien ja streptogramiini B:n välillä on joissakin organismeissa

osoitettu ristiresistenssiä *in vitro*. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on todettu ristiresistenssiä.

Mikrobiologia

Klindamysiini tehoaa tutkitusti infektoihin, joita aiheuttavat klindamysiinille herkät anaerobiset bakteerit ja grampositiiviset aerobiset bakteerit. Klindamysiinillä on todettu *in vitro* aktiivisuutta seuraavien, bakteerivaginoosia oletettavasti aiheuttavien mikrobien suhteen: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *Bacteroides spp*, *Mycoplasma hominis* ja *Peptostreptococcus spp*.

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

Nämä raja-arvot eivät ehkä sovellu paikallisesti käytettäviin lääkeaineisiin paikallisesti saavutettavien pitoisuuksien ja paikallisten fysikaalis-kemiallisten olosuhteiden vuoksi, jotka voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisaktiivisuuteen käyttökohtassa.

Herkkyyys

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.

Bakteerivaginoosin diagnoosin varmistamiseksi ja hoidon määrittämiseksi ei tehdä rutiiniluonteisesti bakteeriviljelyä ja bakteerien herkkyytestausta. Bakteerivaginoosin mahdollisten aiheuttajien, *Gardnerella vaginalis*- ja *Mobiluncus*-lajien, herkkyytestaukseen ei ole määritelty vakio menetelmää. CLSI-instituutti (Clinical and Laboratory Standards Institute) on kuvannut menetelmät *Bacteroides*-lajien ja grampositiivisten anaerobisten kokkien sekä *Mycoplasma*-lajien herkkyyden testaamiseen. Sekä EUCAST että CLSI ovat lisäksi julkaisseet gramnegatiivisten ja grampositiivisten anaerobien klindamysiiniherkkyyttä koskevat raja-arvot. Kliiniset isolaatit, jotka osoittautuvat testissä herkiksi klindamysiinille ja resistenteiksi erytromysiinille, pitää testata kaksoiskiekkotestillä myös indusoituvan klindamysiiniresistenssin suhteen. Raja-arvot on kuitenkin tarkoitettu ohjaamaan systeemistä eikä niinkään paikallista antibioottihoitoa.

Mikrobi YLEISESTI HERKÄ T LAJIT Grampositiiviset aerobiset mikrobit	Resistenssin yleisyys
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1 %

Kliininen teho

Eräässä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin Dalacin 2 % emätinemuksiovoidetta ja lumevalmistetta 218 potilaalla. Tulosten mukaan Dalacin paransi bakteerivaginoosin täysin 35 %:lla potilaista ja lievitti oireita 25 %:lla. Vastaavat luvut lumehoitoryhmässä olivat 9 % ja 4 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun viisi naista, joilla oli bakteerivaginoosi, käytti 2 % emätinemuksiovoidetta seitsemän päivän ajan annoksella 100 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina) eli 5 g emätinemuksiovoidetta kerran vuorokaudessa, klindamysiinin imeytymisen havaittiin olevan hitaampaa ja imeytymisessä oli vähemmän vaihtelua henkilöiden välillä terveisiin naisiin verrattuna. Noin 4 % annoksesta (vaihteluväli 2–8 %) imeytyi systeemiseen verenkiertoon. Klindamysiinin huippupitoisuus seerumissa oli ensimmäisenä päivänä keskimäärin 13 ng/ml (vaihteluväli 6–34 ng/ml) ja 7. päivänä keskimäärin 16 ng/ml (vaihteluväli 7–26 ng/ml). Huippupitoisuus seerumissa saavutettiin keskimäärin 14 tunnin kuluttua annostelusta (vaihteluväli 4–24 tuntia).

Kun Dalacin 2 % emätinemuksiovoidetta annosteltiin toistuvasti emättimeen, sen systeeminen kumuloituminen oli vähäistä tai sitä ei ollut lainkaan. Systeeminen puoliintumisaika oli 1,5–2,6 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Dalacin 2 % emätinemuksiovoiteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut tarpeeksi iäkkäitä, yli 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin arvioida onko heidän ja nuorempien vasteessa eroja.

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

Dalacin-emätinemuksiovoiteen vaikutuksia lisääntymiseen on tutkittu rotilla ja hiirillä antamalla niille 20–600 mg/kg/vrk klindamysiiniä ihon alle tai suun kautta. Näyttöä haitallisista lisääntymis- tai sikiövaikutuksista ei saatu. Yhden hiirilajin sikiöillä havaittiin suolakihalkioita. Koska vastaavaa ei havaittu muilla hiirilajeilla tai -kannoilla, vaikutusta pidetään lajikohtaisena.

Klindamysiinin toksista vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen on tutkittu antamalla rotille klindamysiiniä suun kautta ja rotille ja kaneille subkutaanisesti. Näissä eläintutkimuksissa kehitystoksisuutta todettiin vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitaanistearaatti
 Polysorbaatti 60
 Propyleeniglykoli (E1520)
 Steariinihappo
 Setostearyylialkoholi
 Setyylipalmitaatti
 Parafiini, nestemäinen
 Bentsyylialkoholi (E1519)
 Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Fysikaalisia yhteensopimattomuuksia ei tunneta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

40 g, 7 asetinta, jotka on valmistettu polyeteenistä.

Tuubi on laminaattia ja valkoinen korkki polypropyleenia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11508

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.6.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.6.2024

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. LÄKEMEDELFORM

Vaginalkräm.

Vit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vaginalkräm innehållande klindamycinfosfat har visat sig vara effektiv för behandling av bakteriell vaginos (*Haemophilus*-vaginut, *Gardnerella*-vaginut, *Corynebacterium*-vaginut, ospecifik vaginut 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 vulvovaginut, liksom infektioner orsakade av *Trichomonas vaginalis* och *Candida albicans*, ska uteslutas genom laborietester 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 laborietester.

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 ordinerars. 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. kontaktexsem).

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

Pediatrisk 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 råttor 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 bröstmjolk efter intravaginal administrering av klindamycin.

Det finns emellertid rapporter om att peroralt och parenteralt administrerat klindamycin har återfunnits i human bröstmjolk. Rapporterade koncentrationer i human bröstmjolk 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 råttor 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		Buksmärta, 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		Ryggsmärta		
Njurar 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, bäckensmärta, 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 klindamycininfosfat 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. Klindamycininfosfat 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) ≤ 0,5 mg/l

Resistenta (R) ≥ 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 anaerober. 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	Prevalens för resistens
VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER	
Grampositiva aeroba mikrober	
<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 interindividuelle 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 råtta och Ames test av omvänd mutation i *Salmonella-bakterier*. Båda testerna var negativa.

Effekter på fertiliteten

Reproduktionseffekter av Dalacin vaginalkräm har studerats hos råtta 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 artspecifik effekt.

I studier av embryofetal utveckling hos råtta som behandlats peroralt och i studier av embryofetal utveckling hos råtta 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
Polysorbat 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

7.6.2024