

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalacin 100 mg emätinpuikot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klindamysiinifosfaatti vastaten 100 mg klindamysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko.

Puolikiinteä, valkoinen tai luonnonvalkoinen emätinpuikko.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dalacin-emätinpuikko on tarkoitettu bakteerivaginoosin hoitoon (kutsuttu aiemmin *Haemophilus*-vaginiitiksi, *Gardnerella*-vaginiitiksi, epäspesifiseksi vaginiitiksi, *Corynebacterium*-vaginiitiksi tai anaerobiseksi vaginoosiksi).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi emätinpuikko emättimeen nukkumaan mentäessä kolmen vuorokauden ajan (ks. kohta 6.6).

Iäkkäät potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Dalacin asetetaan emättimeen (ks. kohta 6.6).

Lääkärin on otettava huomioon viralliset suositukset antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dalacin on vasta-aiheinen myös henkilöille, joilla on aikaisemmin ollut antibioottihoitoon liittynyt koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Dalacin-hoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen on mahdollisesti tarpeen tutkia muut mahdolliset infektiot, mukaan lukien *Trichomonas vaginalis*-, *Candida albicans*-, *Chlamydia trachomatis*- ja gonokokki-infektiot, sopivin laboratoriotutkimuksin.

Dalacin-valmisteen käyttö saattaa lisätä sille resistenttien mikrobien, etenkin hiivasienten, liikakasvua.

Mikrobilääkehoidon aikana tai sen jälkeen voi esiintyä pseudomembranoottiseen koliittiin viittaavia oireita (ks. kohta 4.8). Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu esiintyneen lähes kaikkien antibakteeristen lääkkeiden käytön yhteydessä, klindamysiini mukaan lukien, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä mahdollisuus otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia antibakteeristen lääkkeiden annon jälkeen. Keskivaikeat tapaukset voivat parantua, kun lääkitys lopetetaan.

Klindamysiinihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee pseudomembranoottinen ripuli. Potilaalle on määrättävä sopiva bakteerilääkehoito. Peristaltiikkaa estävien lääkkeiden anto on tässä tilanteessa vasta-aiheista.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Dalacin 100 mg emätinpuikkoja potilaalle, jolla on tulehduksellinen suolistosairaus, kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti.

Yhdyntää ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana, kuten ei minkään emätininfektion aikana. Lateksikondomit ja pessaarit voivat haurastua, jos ne altistuvat Dalacin-emätinpuikoissa käytetyille valmistepohjalle (ks. kohta 6.2). Tällaisten tuotteiden käyttö ei ole suositeltavaa 72 tuntiin Dalacin-emätinpuikkohoidon jälkeen, koska niiden ehkäisyteho tai suoja sukupuolitauteja vastaan voi olla heikentynyt.

Muiden emättimessä käytettävien valmisteiden (kuten tamponien ja emätinhuuhtelunesteiden) käyttöä ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana.

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa seuraavien väestöryhmien hoidossa ei ole tutkittu: raskaana olevat naiset, imettävät naiset, maksan vajaatoimintapotilaat, immuunirajoitteiset potilaat ja koliittipotilaat.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoja Dalacin-emätinpuikkojen ja muiden emätinlääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole saatavana.

Systeemisellä klindamysiinifosfaatilla 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. kohdat 4.9 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Dalacin-valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, koska lääkkeen käytöstä tämän raskauden vaiheen aikana ei ole tehty riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa Dalacin-emätinvalmisteita on annosteltu emättimeen toisen raskauskolmanneksen aikana ja klindamysiinifosfaattia systeemisesti toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, eikä tällaiseen käyttöön ole liittynyt synnynnäisten poikkeavuuksien lisääntymistä.

Dalacin-valmistetta voidaan käyttää raskaana olevien naisten hoidossa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos se on selkeästi tarpeen. Raskauden aikana emätinpuikko suositellaan asetettavan paikalleen sormin.

Imetys

Emättimeen annostellun klindamysiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Emättimeen annosteltua klindamysiiniä käytetään paljon pienemmällä annoksilla kuin annettaessa klindamysiiniä systeemisesti ja noin 30 % (vaihteluväli: 6 % - 70 %) siitä imeytyy systeemisesti. Systeemisesti annetun klindamysiinin pitoisuuksien ihmisen rintamaidossa on raportoitu vaihdelleen välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml.

Jos imettävälle äidille annetaan klindamysiiniä systeemisesti, rintaruokitulla imeväisellä voi olla riski saada mahasuolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä imettävälle äidille voidaan harkita, jos äidille koituvat hyödyt ovat selvästi lapselle koituvia haittoja suuremmat.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dalacin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Klindamysiinemätinpuikkojen turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet raskaana. Esiintymistiheydet ilmoitettiin seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$).

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)
Infektiot	Sieni-infektio, kandidiaasi-infektio	
Hermosto	Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina (muualla kuin käyttökohdassa)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Kylkikipu
Munuaiset ja virtsatiet		Pyelonefriitti, dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Vulvovaginaalinen kandidaasi, vulvovaginaalinen kipu,	Emätintulehdus, emätinvuoto, kuukautishäiriöt

	vulvovaginaaliset häiriöt	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu antopaikassa, kutina (paikallisesti käyttökohdassa), paikallistunut turvotus, kipu, kuume

Pseudomembranoottinen koliitti on bakteerilääkkeiden luokkavaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Yliannostuksista ei ole ilmoitettu Dalacin-emätinpuikkohoidon yhteydessä.

Emättimeen annosteltu Dalacin-valmisteen sisältämä klindamysiinifosfaatti voi imeytyä elimistöön määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti.

Yliannostustapauksissa hoito on yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

Valmisteen nauttiminen vahingossa suun kautta saattaa aiheuttaa samantyyppisiä vaikutuksia kuin mitä suun kautta annettava klindamysiini aiheuttaa terapeuttisina pitoisuuksina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mikrobilääkkeet ja antiseptit, lukuun ottamatta yhdistelmävalmisteita kortikosteroidien kanssa, antibiootit, **ATC-koodi:** G01AA10

Vaikutusmekanismi

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

Useimpien proteiinisynteesin estäjien tavoin klindamysiini on pääasiallisesti bakteriostaattinen ja sen teho on suhteessa siihen, kuinka kauan vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy suurempana kuin infektoivan mikrobin MIC-arvo (pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus).

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten ribosomin kohdepaikan modifikaatiosta, tavallisesti RNA-emästen kemiallisesta modifikaatiosta tai RNA:n tai toisinaan proteiinien pistemutaatioista. Joillakin organismeilla ristiresistenssiä on osoitettu *in vitro* linkosamidien, makrolidien ja streptogramiini B:n välillä. Ristiresistenssiä on osoitettu klindamysiinin ja linkomysiinin välillä.

Herkkyyks in vitro

Klindamysiini on aktiivinen *in vitro* lähes kaikkien alla mainittujen mikrobien eri kantojen suhteen, joiden on ilmoitettu liittyvän bakteerivaginoosiin:

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

Standardimenetelmää bakteerivaginoosia mahdollisesti aiheuttavien mikrobien (*Gardnerella vaginalis* ja *Mobiluncus*-lajit) herkkyyksmääritykselle ei ole määritetty. EUCAST on julkaissut klindamysiinin herkkyyksstulkintarajat gramnegatiivisille ja grampositiivisille anaeroobeille. Kliiniset isolaatit, jotka ovat testien mukaan herkkiä klindamysiinille ja resistenttejä erytromysiinille on testattava myös indusoituvan klindamysiiniresistenssin suhteen kiekkokomenetelmällä. Tulkintarajojen tarkoitus on kuitenkin ohjata systeemistä eikä niinkään paikallista antibioottihoitoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Klindamysiinin systeemistä imeytymistä arvioitiin sen jälkeen, kun 11 tervettä vapaaehtoista naista oli käyttänyt klindamysiinifosfaattiemätinpuikkoja kolmen päivän ajan annoksella yksi emätinpuikko (100 mg klindamysiiniä) kerran vuorokaudessa. Noin 30 % annoksesta (vaihteluväli 6–70 %) oli imeytynyt systeemisesti kolmantena antopäivänä mitattuna keskimääräiseen pitoisuuspinta-alaan (AUC-arvo) perustuen. Systeeminen imeytyminen arvioitiin käyttämällä vertailuvalmisteena subterapeutista 100 mg:n laskimonsisäistä klindamysiinifosfaattiannosta samoilla vapaaehtoisilla sekä 100 mg:n klindamysiinifosfaattiannosta emätinvoiteena. Keskimääräinen AUC-arvo emätinpuikkojen kolmannen antopäivän jälkeen oli 3,2 mikrog•h/ml (vaihteluväli 0,42–11 mikrog•h/ml). Emätinpuikkojen kolmantena antopäivänä havaittu C_{max} oli keskimäärin 0,27 mikrog/ml (vaihteluväli 0,03–0,67 mikrog/ml), ja se todettiin noin 5 tuntia annon jälkeen (vaihteluväli 1–10 tuntia). Sitä vastoin AUC-arvo ja C_{max} laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen olivat keskimäärin 11 mikrog•h/ml (vaihteluväli 5,1–26 mikrog•h/ml) ja 3,7 mikrog/ml (vaihteluväli 2,4–5,0 mikrog/ml). Keskimääräinen näennäinen eliminaation puoliintumisaika emätinpuikon annon jälkeen oli 11 tuntia (vaihteluväli 4–35 tuntia), ja imeytymisnopeuden ajatellaan rajoittavan sitä.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että systeeminen altistus klindamysiinille emätinpuikosta (AUC-arvon perusteella) oli keskimäärin kolme kertaa pienempi kuin altistus subterapeutisesta 100 mg:n kerta-annoksesta laskimoon. Vertailukelpoiseen klindamysiinin emätinvoideannokseen suhteutettuna systeeminen imeytyminen emätinpuikosta oli noin seitsemän kertaa suurempi kuin emätinvoiteesta. Klindamysiinin emätinvoiteen osalta keskimääräiset arvot olivat: AUC 0,4 mikrog•h/ml (vaihteluväli 0,13–1,16 mikrog•h/ml) ja C_{max} 0,02 mikrog/ml (vaihteluväli 0,01–0,07 mikrog/ml). Klindamysiiniemätinpuikon suositellut päivä- ja kokonaisannokset ovat lisäksi paljon pienempiä kuin annokset, jotka ovat tavallisia suun kautta tai parenteraalisesti annettavalle klindamysiinihoidolle (emätinpuikoista saatu klindamysiiniannos 100 mg/vrk kolmen päivän ajan vastaa noin 30 mg imeytynyttä lääkeainetta päivässä, kun taas suun kautta tai parenteraalisesti annokset ovat 600–2 700 mg/vrk jopa 10 päivän ajan tai pidempään). Systeeminen kokonaisaltistus emätinpuikoista saatavalle klindamysiinille on huomattavasti pienempi kuin systeeminen altistus suun kautta otettavan klindamysiinihydrokloridin terapeuttisille annoksille (2–20 kertaa pienempi) ja parenteraalisen klindamysiinifosfaatin terapeuttisille annoksille (40–50 kertaa pienempi).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Emätinpuikot, jotka sisältävät 5 mg klindamysiinifosfaattia suspensoituna kovarasvaan (tyydyttyneiden rasvahappojen glyseridien seoksesta koostuvaan emätinpuikkojen valmistepohjaan),

testattiin rottamallailla, jossa rotille oli tehty ovariektomia. Tulokset osoittivat, että valmiste aiheutti lievää emätinärseystä hoidon aikana, mutta ärsytys katosi nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta. Rotalle tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella -reversiotesti olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä tutkittiin rotilla, joille annettiin klindamysiiniä suun kautta enintään 300 mg/kg/vrk (31 kertaa ihmisen altistus, mittausyksikkö mg/m²). Hedelmällisyyteen tai parittelukykyyn kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Eläinten hedelmällisyystutkimuksia, joissa valmistetta olisi annettu emättimeen, ei ole tehty.

Rotilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin suun kautta, sekä rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin ihonalaisesti, havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta annoksilla, jotka aiheuttivat emolle toksisia vaikutuksia. Rotilla emokuolleisuutta ilmeni noin 400-kertaisella altistumismarginaalilla suhteessa potilaan altistumiseen. Kaneilla emotoksisuutta, mukaan lukien keskenmenot, ilmeni 50-kertaisella altistumismarginaalilla suhteessa potilaan altistumiseen. Alkion ja sikiön toksisuutta, mukaan lukien implantaation jälkeinen menetys ja heikentynyt elinkyky, ilmeni kaneilla 120-kertaisilla altistumismarginaaleilla. Klindamysiini ei ollut teratogeeninen kaneilla ja rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tietoa ei ole saatavilla samanaikaisesta käytöstä muiden emättimensisäisten tuotteiden kanssa. Lateksikondomien käyttöä ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana. Tietoa ei ole saatavilla Dalacin-emätinpuikkojen vaikutuksesta lateksipessaareihin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Kotelossa on 3 emätinpuikkoa, jotka on yksittäin pakattu laminoituihin foliopusseihin (repäisy-pakkauksiin).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä tätä valmistetta, jos emätinpuikot sisältävä foliopussi on repeytynyt, avattu tai puutteellisesti suljettu.

Käyttö:

- Poista emätinpuikko foliopussista.

- Asetu selinmakuulle ja vedä polvet kohti rintaa.
- Työnnä emätinpuikko keskisormen kärjellä niin syväälle emättimeen kuin mahdollista ilman, että se tuntuu epämukavalta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.3.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.7.2021

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 laborietest.

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 klindamycininfosfat 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 klindamycininfosfat 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. Klindamycininfosfat 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 suppositoriet 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 suppositoriet 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 suppositorier 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