

31. marts 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Dalacin, vaginalcreme

0. D.SP.NR.
3181

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Dalacin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Clindamycin 20 mg/g som clindamycinphosphat

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver dosis på 5 g indeholder benzylalkohol 50 mg, cetostearylalkohol 160,5 mg og propylenglycol (E 1520) 250 mg ((svarende til 5 % (w/v))).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Vaginalcreme
En hvid halvfast creme.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Bakteriel vaginose.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
1 fyldt applikator (5 gram) intravaginalt til natten i 3-7 på hinanden følgende dage.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for clindamycin, lincomycin, hårdfedt (en suppositoriegrundmasse, der består af en blanding af glycerider af mættede fedtsyrer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hos patienter, der har haft antibiotika-associeret colitis i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før og efter initiering af clindamycinbehandling kan det være nødvendigt at udelukke andre infektioner som *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* og gonokokinfektioner ved hjælp af passende laboratorieprøver.

Anvendelse af clindamycin kan forårsage overvækst af resistente mikroorganismer, specielt gærsvamp.

Frembrud af symptomer, der tyder på pseudomembranøs colitis, kan forekomme under eller efter antimikrobiel behandling (se pkt. 4.8). Der er rapporteret pseudomembranøs colitis for næsten alle antibakterielle midler, herunder clindamycin, og sygdommens sværhedsgrad kan variere fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt, at dette tages i betragtning hos patienter, der oplever diarré efter administration af antibakterielle midler. I moderate tilfælde kan der ske en bedring, når lægemidlet seponeres.

Hvis der opstår voldsom eller længerevarende diarré (antibiotika-associeret diarré) under brug af Dalacin vaginalcreme, bør lægemidlet seponeres, og der bør foranstalles relevante diagnostiske procedurer samt behandling. Peristaltikhæmmende obstipantia er i disse situationer kontraindikeret.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af clindamycin til patienter med inflammatorisk tarmsygdom som f.eks. Crohns sygdom eller colitis ulcerosa.

Som ved alle vaginale infektioner bør det undgås at have samleje under behandling med clindamycin vaginalcreme. Dalacin vaginalcreme indeholder hjælpestoffer, der kan mindske effekten af latex eller gummiprodukter, såsom kondomer eller vaginale pessarer. Derfor anbefales det ikke at bruge sådanne produkter inden for 72 timer efter behandling med Dalacin vaginalcreme, da dette kan være forbundet med nedsat præventiv virkning eller beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme.

Patienten bør ikke anvende andre vaginale produkter (som f.eks. tamponer eller udskylning) under behandlingen med clindamycin vaginalcreme.

Dalacin vaginalcreme indeholder benzylalkohol, propylenglycol (E 1520), cetostearylalkohol. Dalacin vaginalcreme indeholder 10 mg/g benzylalkohol, som kan medføre allergiske reaktioner og forårsage mild lokal irritation. En dosis indeholder 5 g vaginalcreme svarende til 50 mg benzylalkohol.

Dalacin vaginalcreme indeholder 50 mg/g propylenglycol, der kan give irritation af huden. En dosis indeholder 5 g vaginalcreme svarende til 250 mg propylenglycol.

Dalacin vaginalcreme indeholder cetostearylalkohol, der kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning er endnu ikke undersøgt hos børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der findes ingen oplysninger om samtidig brug af andre vaginale lægemidler sammen med clindamycin.

Det er påvist, at systemisk administration af clindamycin har neuromuskulære blokerende effekt, hvilket kan potentielt forstærke virkningen af neuromuskulære blokkere. Dalacin bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der får disse lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Dalacin vaginalcreme bør ikke anvendes i 1. trimester, da der ikke foreligger tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder i denne periode.

I kliniske studier har brugen af clindamycin vaginale lægemidler til gravide kvinder i 2. og 3. trimester samt systemisk brug af clindamycinphosphat i 2. og 3. trimester, ikke været forbundet med en øget forekomst af medfødte misdannelser. Dalacin vaginalcreme kan derfor anvendes på tvingende indikation i 2. og 3. trimester.

Amning:

Det er uvist om clindamycin udskilles i modermælk efter brug af Dalacin vaginalcreme. Ved systemisk brug udskilles clindamycin i modermælken i varierende grad i koncentrationer fra $<0,5$ til $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Clindamycin kan potentielt have negativ indvirkning på det ammede barns tarmflora med symptomer som diarre eller blod i afføringen eller udslæt. Det anbefales ikke at anvende vaginal clindamycin i ammeperioden, og der skal tages stilling til enten at afbryde amningen eller vælge en anden behandlingsmulighed. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes i forhold til moderens kliniske behov for clindamycin.

Fertilitet:

Fertilitetsforsøg på rotter der fik oralt clindamycin, viste ingen tegn på fertilitetsforstyrrelser eller påvirkning af paringsevnen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Clindamycin har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger set i kliniske studier eller efter markedsføring er i nedenstående tabel opstillet efter organklasse og hyppighed. Hyppighed af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Sikkerheden af Dalacin vaginalcreme blev vurderet hos både ikke-gravide patienter og patienter i 2. og 3. trimester af graviditeten. De følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret af færre end 10 % af patienterne.

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svampeinfektion, candidainfektion
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Bakteriel infektion
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Candidiasis (i huden)
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Overfølsomhed
Det endokrine system Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Hyperthyreoidisme
Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser
Øre og labyrint Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Vertigo
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Abdominalsmerter, forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Abdominal-udspiling, dårlig ånde, flatulens
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Pseudomembranøs colitis*, gastrointestinale forstyrrelser, dyspepsi
Hud og subkutane væv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kløe (ikke på applikationstedet), udslæt
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Erytem, urticaria
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Makulopapuløst udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Rygsmarter

Nyrer og urinveje Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Urinvejsinfektion, glykosuri, proteinuri Dysuri
Graviditet, puerperium og den perinatale periode Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Unormal fødsel
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Vulvovaginal candidiasis Vulvovaginitis, vulvovaginale forstyrrelser, menstruationsforstyrrelser, vulvovaginale smerter, metroragi, vaginaludflåd Vulvovaginitis trichomonas, vaginal infektion, bækken smerter Endometriose
Almene symptomer og reaktioner på administrationssted Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Smerter, inflammation
Undersøgelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Abnorme mikrobiologiske fund

*Bivirkninger identificeret efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen indberetninger om overdosering med clindamycin. Dalacin vaginalcreme kan absorberes i så tilstrækkelige mængder, at det kan føre til systemisk effekt. I tilfælde af overdosering skal almen symptomatisk og understøttende behandling iværksættes efter behov.

Utilsigtet oral indtag kan give en effekt, der er sammenlignelig med terapeutiske koncentrationer af oralt administreret clindamycin.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

G 01 AA 10 – Gynecologiske antiinfectiva og anticeptiva

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme:

Clindamycin er et lincosamid-antibiotikum, der hæmmer den bakterielle proteinsyntese. Det binder sig til 50S sub-enheden af det bakterielle ribosom, og påvirker translationsprocessen. Selvom clindamycinphosphat er inaktivt *in vitro*, omdannes stoffet ved hurtig *in vivo* hydrolyse til det antibakterielt aktive clindamycin.

Clindamycin er aktiv *in vitro* mod de fleste stammer fra nedenstående organismer, som er forbundet med bakteriel vaginose:

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

Farmakodynamiske virkninger

Effekten er relateret til den tidsperiode, hvor lægemiddelniveauet overstiger den mindste hæmmende koncentration (MIC) for patogenet (% T>MIC).

Resistens

Resistens over for clindamycin skyldes for det meste modifikationer på bindingsstedet på ribosomet, som regel ved kemisk modifikation af RNA baser eller ved punktmutationer i RNA eller til tider i proteiner. Der er set krydsresistens *in vitro* mellem lincosamider, makrolider og B streptograminer i nogle organismer. Der er set krydsresistens mellem clindamycin og lincomycin.

Resistens er sædvanligvis defineret i henhold til følsomhedstolkningskriterier (breakpoints) for systemisk administrerede antibiotika. Disse breakpoints kan være mindre relevante for topikal administration af clindamycin. For topikale antimikrobielle lægemidler er der ikke enighed i EUCAST hvorvidt resistens bør defineres ud fra epidemiologiske cut-off værdier (ECOFFS) frem for kliniske breakpoints bestemt for systemisk administration. EUCAST følsomhedsbreakpoints for anaerobe bakterier er ≤ 4 mg/l, selvom *Gardnerella* og *Mobiluncus* spp. ikke er specifikt inkluderet. EUCAST har ingen breakpoints for *Mycoplasma* spp. Der foretages normalt ikke rutinemæssig dyrkning- og følsomhedstest af bakterier for at fastslå diagnosen og for at vejlede i behandlingen af bakteriel vaginose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos 6 raske kvinder, der fik en daglig intravaginal dosis på 100 mg vaginalcreme 2 % i 7 dage, blev ca. 4 % (interval 0,6 -11 %) af den administrerede dosis absorberet systemisk. Gennemsnitsværdien for den maksimale clindamycinkoncentration i serum var 18 ng/ml (interval 4-47 ng/ml) på den første dag og 25 ng/ml (interval 6-61 ng/ml) på dag 7. Disse maksimale koncentrationer blev opnået ca. 10 timer efter administration af dosis (interval 4-24 timer).

Hos 5 kvinder med bakteriel vaginosis, der fik en daglig intravaginal dosis på 100 mg vaginalcreme 2 % i 7 på hinanden følgende dage, var absorptionen af clindamycin langsommere og mindre varierende end hos de raske kvinder. Cirka 4 % (interval 2-8 %) af dosis blev absorberet systemisk. Gennemsnitsværdien for den maksimale clindamycinkoncentration i serum var på den første dag 13 ng/ml (interval 6-34 ng/ml), og 16 ng/ml (interval 7-26 ng/ml) på dag 7. Disse maksimale koncentrationer blev opnået ca. 14 dage efter dosering (interval 4-24 timer).

Der ses lidt eller ingen systemisk akkumulering af clindamycin efter gentagen dosering med vaginalcreme. Den systemiske halveringstid er 1,5-2,6 timer.

Ældre:

Kliniske forsøg med clindamycinphosphat vaginalcreme 2 % inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner over 65 år, og det vides derfor ikke om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet:

Der er ikke gennemført langtidsforsøg på dyr med clindamycin med henblik på at vurdere karcinogenetisk potentiale.

Mutagenicitet:

Udførte genotoksiske tests omfatter en mikronucleus test i rotter og en Ames Salmonella Reversion test. Resultater fra begge tests var negative.

Reproduktionstoksicitet:

Fertilitetsforsøg på rotter, der fik en oral dosis på op til 300 clindamycin mg/kg/dag, (31 gange den humane eksponering baseret på mg/m^2), påvirkede ikke fertilitet eller parringsevne. Der er ikke udført fertilitetsforsøg på dyr med brug af vaginal administrationsvej.

I forsøg vedrørende embryo-føtal udvikling hos rotter ved oral dosering og forsøg vedrørende embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner ved subkutan dosering, blev der kun observeret udviklingstoksicitet ved doser, som medførte maternel toksicitet.

Reproduktionsforsøg på rotter og kaniner, der fik subkutan og oralt (kun rotter) clindamycin, viste ingen tegn på fertilitetsforstyrrelser eller fosterbeskadigende egenskaber, dog med undtagelse af doser som førte til maternel toksicitet.

Reproduktionsforsøg på rotter og mus med orale og parenterale doser af clindamycin, 100 – 600 mg/kg/dag, viser ingen tegn på fosterskader, som skyldes clindamycin. I én musestamme blev der konstateret ganespalte hos fostre efter artstilpasset behandling. Dette respons forekom ikke i andre musestammer eller hos andre arter, og anses for at være stammespecifik.

Resultater fra reproduktionsforsøg på dyr kan ikke umiddelbart overføres til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sorbitanmonostearat, polysorbat 60, propylenglycol (E 1520), stearinsyre, cetostearylalkohol, cetylpalmitat, paraffinolie, benzylalkohol, vand, rensat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Tube (plast) vedlagt applikatorer. En applikator indeholder 5 g vaginalcreme.
40 g tube med 7 engangsapplikatorer.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Umiddelbart før anvendelse sættes en applikator på tuben og fyldes, indtil stemplet er helt ude. Applikatoren fjernes fra tuben. I rygleje føres applikatoren så langt op i vagina som muligt (uden at dette forårsager ubehag), hvorefter applikatoren tømmes. Applikatoren kasseres efter brug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

15541

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. juni 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. marts 2020