

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dalacin 100 mg vagitorier

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klindamycinfosfat tilsv. 100 mg klindamycin som fri base i hver 2,5 g vagitorie.

For fullstendig liste over hjelpestoff se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vagitorier.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bakteriell vaginose.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for hensiktsmessig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1 vagitorie intravaginalt hver kveld i 3 dager.

Pediatrik populasjon: Bruk hos barn under 16 år har ikke vært undersøkt.

Eldre: Bruk hos personer over 65 år har ikke vært undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon: Bruk hos personer med nedsatt nyrefunksjon har ikke vært undersøkt.

Administrasjonsmåte

- Ta ut vagitorien fra folien.
- Ligg på ryggen med knærne trukket opp mot brystet.
- Sett vagitorien inn i skjeden. Bruk langfingeren og dytt så langt inn som mulig uten at det er ubehagelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor klindamycin, linkomycin eller hardfett (hjelpestoffi stikkpiller som består av en blanding av forskjellige glyserider av mettede fettsyrer).

Dalacin vagitorier er også kontraindisert hos personer som tidligere har hatt antibiotika-assosiert kolitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før eller etter at behandlingen med Dalacin vagitorier påbegynnes bør det tas laboratorieprøver for å teste på mulige andre infeksjoner som *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* og gonokokkinfeksjoner.

Bruk av klindamycin intravaginalt kan gi økt vekst av ikke-følsomme organismer, spesielt sopp.

Behandling med antibakterielle legemidler endrer bakteriefloraen i tarmen og kan medføre overvekst av *Clostridium difficile*. Dette er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle legemidler, inkludert klindamycin. *Clostridium difficile* produserer toksin A og B som bidrar til utvikling av *Clostridium difficile* assosiert diaré (CDAD), som er en primær årsak til antibiotika-assosiert kolitt. Ved vaginal administrasjon absorberes noe av virkestoffet (se pkt. 5.2). Sjeldne tilfeller av diaré og kolitt er rapportert etter vaginal administrasjon av klindamycin (se pkt. 4.8).

Det er viktig å vurdere diagnosen CDAD hos pasienter som får diaré etter administrasjon av antibakterielle legemidler. Denne kan utvikles til kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Dersom det er mistanke om, eller blir bekreftet at pasienten har antibiotika-assosiert diaré eller antibiotika-assosiert kolitt, skal behandlingen avsluttes og egnede diagnostiske tiltak utføres umiddelbart. Legemidler som hemmer tarmperistaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Milde tilfeller vil vanligvis reverseres ved seponering av medikamentet. Ved moderate til alvorlige tilfeller kan det bli nødvendig å gi væske, elektrolytter og proteintilskudd, samt behandling med et antibakterielt legemiddel som er virksomt mot kolitt forårsaket av *Clostridium difficile*. Hypertoksinproduserende stammer av *Clostridium difficile* forårsaker økt sykkelighet og dødelighet. Infeksjoner responderer tidvis ikke på antimikrobiell behandling og kan resultere i kolektomi. Nøye medisinsk oppfølging er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert over 2 måneder etter administrasjon av antibakterielle midler.

Som ved alle vaginale infeksjoner anbefales ikke samleie under behandlingen med Dalacin vagitorier. Latekskondomer og latekspessar kan svekkes hvis de er i kontakt med hardfettet i Dalacin vagitorier (se pkt 6.2). Bruk av slike produkter innen 72 timer etter behandling med klindamycin anbefales ikke, da dette kan føre til redusert beskyttelse mot graviditet og seksuelt overførbare sykdommer.

Under behandling med Dalacin vagitorier bør ikke andre produkter anvendes i skjeden (f.eks. tamponger eller intimspray).

Studier for å vise effekt og sikkerhet av Dalacin vagitorier er ikke gjort i de følgende populasjoner: gravide, ammende kvinner, kvinner med nedsatt leverfunksjon, immunsvikt eller kolitt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke vist ved bruk hos barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen opplysninger om interaksjoner ved samtidig bruk av andre vaginale legemidler.

Klindamycin administrert intravenøst, har vist å kunne gi nevromuskulær blokkade, noe som kan forsterke effekten av nevromuskulære blokkere. Forsiktighet anbefales derfor ved bruk av klindamycin hos pasienter som får slike midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av Dalacin vagitorier anbefales ikke i første trimester, da det ikke er utført kontrollerte studier på kvinner i dette stadiet av graviditeten.

I kliniske studier har man vist at bruk av klindamycin vagitorier hos gravide i andre trimester og systemisk tilført klindamycinfosfat i andre og tredje trimester ikke kan assosieres med fosterskader. Dalacin vagitorier kan derfor brukes under andre og tredje trimester i svangerskapet dersom det er et klart behov for dette. Under graviditet bør vagitorien settes inn med fingrene.

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om klindamycin utskilles i morsmelk hos mennesker etter bruk av vaginalt administrert klindamycin, men systemisk eksponering forventes å være lavere sammenlignet med peroral eller intravenøs administrasjon (se pkt. 5.2). Det har blitt rapportert om klindamycin i morsmelk med verdier fra < 0,5 til 3,8 µg/ml etter systemisk bruk.

Klindamycin kan forårsake bivirkninger på tarmfloraen hos det diende barnet. Dersom klindamycin vagitorier brukes under amming bør fordelene for moren veies opp mot mulige bivirkninger hos barnet som ammes.

Fertilitet

Humane data på fertilitet er ikke tilgjengelige.

Studier på dyr har ikke vist tegn til redusert fertilitet på grunn av klindamycin (se pkt. 5.3). Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr der klindamycin har blitt administrert vaginalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhet ved bruk av Dalacin vagitorier gitt som en 3-dagers kur ble vurdert i kliniske studier.

Bivirkningene oppført i tabellen under er vurdert som behandlingsrelaterte.

Frekvensgrupperingen er definert ved bruk av følgende konvensjon: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Soppinfeksjon Candidiasis Vulvovaginal candida	Pyelonefritt Vaginalinfeksjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter Diaré Kvalme	Oppkast	
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vulvovaginale smerter Vulvovaginale- forstyrrelser	Menstruasjonsforstyrrelser Utfloed	Vulvovaginalt ubehag
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter Feber Lokalisert ødem Smerter/kløe på	

		applikasjonsstedet	
--	--	--------------------	--

*Rapportert etter markedsføring.

Pseudomembranøs kolitt er en klassebivirkning for antibakterielle midler.

Ved systemisk bruk av klindamycin er dessuten følgende viktige bivirkninger rapportert:

Organklasser	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Forbigående agranulocytose, leukopeni, nøydropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktoide reaksjoner
Sykdommer i lever og galleveier		Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Erythema multiforme	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP) Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen rapporter på overdosering med Dalacin vagitorier foreligger.

Vaginalt administrert klindamycinfosfat kan absorberes i tilstrekkelig mengde til å forårsake systemiske effekter. Peroralt inntak av vagitorier kan gi effekter tilsvarende peroral administrasjon av f.eks. klindamycin kapsler.

Symptomer: Ubehag, brekninger, diaré. Allergiske reaksjoner kan forekomme.

Behandling: Ved behov, ventrikkeltømming og kull. Symptomatisk behandling

Hemodialyse og peritonealdialyse er ikke vist å være effektiv i å fjerne klindamycin fra serum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektivum til gynekologisk bruk. ATC-kode: G01A A10.

Virkningsmekanisme

Klindamycin er et linkosamidantibiotikum som hemmer bakteriell proteinsyntese ved å påvirke bakterienes ribosomer. Substansen binder seg fortrinnsvis til 50S subenheten i ribosomene og påvirker translasjonsprosessen. Klindamycinfosfat er inaktivt *in vitro*, men hydrolyseres hurtig *in vivo* til det antibakterielt aktive klindamycin.

Klindamycin er som de fleste proteinsyntesehemmere hovedsakelig bakteriostatisk, og effekt assosieres med hvor lenge konsentrasjonen av virkestoffet er høyere enn den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) til patogenet.

Resistens mot klindamycin skyldes ofte modifisering av bindingsstedet på ribosomet, vanligvis ved en kjemisk modifisering av RNA-baser eller ved punktmutasjoner i RNA eller noen ganger i proteiner. Kryssresistens er vist *in vitro* mellom linkosamider, makrolider og streptogramin B i enkelte organismer. Kryssresistens er vist mellom klindamycin og linkomycin.

Klindamycin er aktivt *in vitro* mot de fleste stammene av følgende organismer assosiert med bakteriell vaginose, inkludert:

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

Dyrking og følsomhetstesting av bakterier utføres ikke rutinemessig for å fastslå diagnosen bakteriell vaginose eller som veiledning i behandlingen. Standardmetoden for følsomhetstesting av bakteriene ved mulig bakteriell vaginose, *Gardnerella vaginalis* og *Mobiluncus* spp., er ikke definert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter tilførsel av 100 mg klindamycin en gang daglig i form av Dalacin vagitorier til 11 friske kvinner i 3 dager, ble ca. 30% (fra 6,5% til 70%) absorbert systemisk, i motsetning til Dalacin vaginalkrem der ca. 5 % absorberes. Systemisk eksponering for klindamycin etter administrasjon med Dalacin vagitorier er lavere enn den som oppnås ved en terapeutisk dose av klindamycin gitt peroralt eller intravenøst.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

Klindamycinfosfat (5 mg) oppløst i suppositorier av hardfett ble testet i en ovariektomert rottemodell. Resultatene viste at formuleringen kunne gi mild vaginal irritasjon under behandlingen som raskt gikk over når behandlingen var ferdig.

Karsinogenitet/mutagenitet

Langtidsstudier har ikke vært utført på dyr for å undersøke det karsinogene potensialet. Micronucleus- og Ames gentoksisitetstester på rotte var negative.

Reproduksjon

Studier på mus indikerer ingen skadelige effekter på fosteret etter s.c. administrering av klindamycin i doser opptil 180 mg/kg/dag.

I orale embryo utviklingsstudier hos rotter og i subkutane embryo utviklingsstudier hos rotter og kaniner, ble det ikke sett noen utviklingstoksisitet unntatt ved doser som var toksiske for mor.

Fertilitetsstudier på rotte behandlet oralt med klindamycin opptil 300 mg/kg/dag (22,5 ganger høyere enn human eksponering basert på mg/m²) viste ingen effekt på fertilitet eller parringsevne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hardfett

6.2 Uforlikeligheter

Det foreligger ingen informasjon vedrørende samtidig bruk av andre intravaginale produkter. Bruk av lateks kondomer anbefales ikke under behandling med Dalacin vagitorier. Det foreligger ingen data om effekten av Dalacin vagitorier på latekspessar.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tre vagitorier i individuelt forseglede laminerte foliestriper pakket i eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-3557

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.08.2000

Dato for siste fornyelse: 13.04.2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.04.2021