

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DALACIN 20 mg/g vaginalna krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g vaginalne kreme vsebuje 20 mg klindamicina v obliki 23,8 mg klindamicinfosfata.

En aplikator (5 g vaginalne kreme) vsebuje približno 100 mg klindamicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 g kreme vsebuje 50 mg propilenglikola (E1520). En aplikator (5 g vaginalne kreme) vsebuje 250 mg propilenglikola.

1 g kreme vsebuje 32,1 mg cetil in stearylalkohola. En aplikator (5 g vaginalne kreme) vsebuje 160,5 mg cetil in stearylalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna krema

homogena krema bele barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dalacin je indicirano za zdravljenje bakterijskega vaginitisa (v preteklosti imenovanega *Haemophilus* vaginitis, *Gardnerella* vaginitis, nespecifični vaginitis, *Corynebacterium* vaginitis ali anaerobni vaginitis).

Zdravilo Dalacin se lahko uporablja za zdravljenje žensk, ki niso noseče, in za zdravljenje nosečih žensk v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek kreme je 1 poln aplikator (5 g vaginalne kreme), apliciran vaginalno, najbolje pred spanjem, in sicer 3 ali 7 zaporednih dni.

Način uporabe

Škatla vsebuje tudi aplikatorje za enkratno uporabo, ki omogočajo pravilno vstavitve vaginalne kreme v nožnico.

Bolnica naj sname navojno zaporko s tube. Aplikator naj privije na navoj ustja tube.

Tube naj začne stiskati pri koncu in kremo počasi iztisne v aplikator. Le-ta je poln, ko bat doseže označeno zaustavitveno točko na aplikatorju.

Aplikator naj odvijete s tube in tube zaprete z navojno zaporko.

Leže na hrbtu naj trdno prime valjasti del aplikatorja in ga vstavi v nožnico, kolikor je mogoče globoko brez neprijetnega občutka oz. bolečin.

Bat naj počasi potisne v aplikator do konca. Potem naj aplikator previdno izvleče iz nožnice in ga vrže v smeti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dalacin pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Starejše bolnice

Podatki o uporabi pri starejših bolnicah so omejeni (glejte poglavje 5.2).

Bolnice z okvaro ledvic

Podatki niso na voljo.

Bolnice z okvaro jeter

Podatki niso na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Dalacin je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na klindamicin, linkomicin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- posameznikah, ki imajo kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem, v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred ali po začetku zdravljenja s klindamicinom bo morda treba izvesti ustrezne laboratorijske preiskave glede drugih okužb, vključno z okužbami z mikroorganizmi *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* in gonokoknimi okužbami.

Uporaba klindamicina lahko povzroči razrast neobčutljivih mikroorganizmov, predvsem kvasovk.

Med ali po protimikrobnem zdravljenju lahko pride do pojava simptomov, značilnih za psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8). Pri zdravljenju s skoraj vsemi antibiotiki, vključno s klindamicinom, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki glede na izrazitost lahko sega od blagega do življenjsko ogrožajočega. Pomembno je, da se to upošteva pri bolnicah, pri katerih se po zdravljenju z antibiotiki pojavi diareja. Zmerne oblike kolitisa lahko izzvenijo že ob sami prekinitvi uporabe klindamicina.

Če se pojavi diareja zaradi psevdomembranskega kolita, je treba z uporabo zdravila takoj prenehati in uvesti primerno antibakterijsko zdravljenje. Zdravila, ki upočasnjujejo peristaltiko, so v tem primeru kontraindicirana.

Pri predpisovanju klindamicina bolnicam z vnetno črevesno boleznijo, kot je Crohnova bolezen ali ulcerativni kolitis, je potrebna previdnost.

Zdravilo Dalacin vsebuje snovi, ki lahko povzročijo pekočo bolečino v očeh in draženje očesne veznice.

Če krema slučajno pride v oči, jo je treba sprati z veliko količino hladne vode.

Kot velja za vse vaginalne okužbe, spolni odnosi med zdravljenjem z zdravilom Dalacin vaginalna krema niso priporočljivi. Zdravilo Dalacin vsebuje sestavine, ki lahko poškodujejo kontracepcijska sredstva iz lateksa ali gume, npr. kondome ali diafragmo. Uporaba teh pripomočkov v obdobju 72 ur po uporabi zdravila Dalacin ni priporočljiva, ker lahko pride do zmanjšane kontracepcijske učinkovitosti in zaščite pred spolno prenosljivimi boleznimi.

Uporaba drugih izdelkov za vaginalno uporabo (npr. tamponov ali sredstev za izpiranje nožnice) med zdravljenjem z zdravilom Dalacin ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dalacin pri otrocih nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Zdravilo Dalacin vsebuje propilenglikol (E1520) ter cetil in stearylalkohol. Propilenglikol lahko povzroči draženje kože. Cetil in stearylalkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi drugih vaginalnih pripravkov in klindamicina ni.

Ugotovili so, da sistemski klindamicin deluje zaviralno na prenos dražljaja z živca na mišico in tako lahko poveča učinek drugih zdravil, ki zavirajo živčnomišični prenos. Pri uporabi klindamicina pri bolnicah, ki prejemajo taka zdravila, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.9).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba klindamicina v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, saj ustreznih in pravilno nadzorovanih študij pri nosečnicah v tem obdobju ni.

V kliničnih študijah vaginalne uporabe klindamicina pri nosečnicah v drugem trimesečju nosečnosti ter v študijah sistemsko apliciranega klindamicinofosfata v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti niso ugotovili povečane pogostnosti kongenitalnih nepravilnosti.

Zdravilo Dalacin se lahko v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti uporablja le, če je to nujno potrebno.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših, v katerih so klindamicin uporabljali peroralno in parenteralno v odmerkih od 100 do 600 mg/kg/dan, niso pokazale škodljivih učinkov klindamicina na plod. Pri enem rodu miši so pri zarodku opazili razcepljeno nebo; tega pojava niso opazili pri nobenem drugem rodu miši ali kateri drugi vrsti, zato velja za pojav, specifičen samo za ta rod. Klinični odmerek klindamicina pri aplikaciji vaginalne globule je 22,5-krat manjši (glede na mg/m²) od odmerka, pri katerem v študijah pri živalih niso opazili nobenega škodljivega učinka (NOAEL – *no observed adverse effect level*). Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih ne morejo vedno predvideti učinka pri človeku.

Dojenje

Ni znano, ali se klindamicin po vaginalni uporabi izloča v materino mleko. Vendar pa so poročali, da se klindamicin pojavlja v materinem mleku po peroralni ali parenteralni uporabi. Zato je treba pred uporabo zdravila Dalacin vaginalna krema pri doječih materah izvesti celovito oceno razmerja med koristjo in tveganjem.

Plodnost

Študije plodnosti na podganah, v katerih so klindamicin uporabljali peroralno, niso pokazale nobenih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Študije plodnosti na živalih pri katerih bi bila uporaba klindamicina vaginalna, niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klindamicin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ter med nadzorom v obdobju trženja. Pogostnost je opredeljena na naslednji način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

zelo redki ($1/10.000$) in

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Varnost klindamicina so ovrednotili tako pri ženskah, ki niso bile noseče, kot tudi pri nosečnicah, ki so bile v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. O neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem, je poročalo manj kot 10 % bolnic.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	- vulvovaginalna kandidoza - vulvovaginitis	- vaginalna okužba - kandidoza - okužba sečil - glivična okužba	- bakterijska okužba - okužba zgornjih dihal - kožna kandidoza - trihomonozni vulvovaginitis
Bolezni imunskega sistema		- preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			- hipertiroidizem
Bolezni živčevja		- glavobol - omotica	- disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		- vrtoglavica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		- epistaksa	
Bolezni prebavil	- bolečine v trebuhu	- bolečina - halitoza - diareja - navzea - bruhanje - zaprtje - dispepsija - flatulenca	- raztegnjenost trebušne stene - prebavne motnje - psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznana
Bolezni kože in podkožja	- pruritus	- izpuščaj - eritem - urtikarija	- makulopapulozni izpuščaj - izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			- bolečina v hrbtu
Bolezni sečil		- disurija - glukozurija - proteinurija	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			- nenormalen porod
Motnje reprodukcije in dojk	- vulvovaginalne težave	- bolečine v nožnici - izcedek iz nožnice	- medenična bolečina - endometrioza - motnje menstruacije - metroragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			- bolečina - vnetje
Preiskave			- nenormalen izvid mikrobiološke preiskave

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju klindamicina ni poročil. Pri vaginalni uporabi klindamicinfosfata lahko pride do absorpcije v takem obsegu, da se pojavijo tudi sistemski učinki.

V primeru prevelikega odmerjanja po potrebi uvedemo splošne simptomatske in podporne ukrepe.

Če po pomoti pride do zaužitja tega zdravila, se lahko pojavijo učinki, podobni tistim pri terapevtskih koncentracijah peroralno uporabljenega klindamicina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Ginekološka protimikrobna zdravila in antiseptiki; Protimikrobna zdravila in antiseptiki brez kombinacij s kortikosteroidi, oznaka ATC: G01AA10

Mehanizem delovanja

Klindamicin je linkozamidni antibiotik, ki zavira sintezo beljakovin v bakterijah na ravni bakterijskih ribosomov. Antibiotik se veže z večjo afiniteto na 50S podenoto ribosomov in vpliva na proces translacije. Čeprav je klindamicinfosfat *in vitro* neaktiven, se zaradi hitre hidrolize *in vivo* spremeni v protibakterijsko učinkovit klindamicin.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD razmerje)

Klindamicin, tako kot večina zaviralcev sinteze beljakovin, deluje predvsem bakteriostatično, njegova učinkovitost pa je povezana z dolžino časa, ko je koncentracija učinkovine nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) povzročitelja okužbe.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti klindamicinu je najpogosteje posledica spremembe tarčnega mesta na ribosomu, običajno zaradi kemijske modifikacije baz RNK ali zaradi točkovnih mutacij v RNK ali občasno v beljakovinah. *In vitro* so pri nekaterih mikroorganizmih dokazali navzkrižno odpornost med linkozamidi, makrolidi in streptogramini B. Dokazana je bila navzkrižna odpornost med klindamicinom in linkomicinom.

Občutljivost bakterij na klindamicin

Klindamicin je *in vitro* učinkovit proti večini sevov naslednjih mikroorganizmov, o katerih so poročali, da so povezani z bakterijskim vaginitisom:

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

Bakterijske kulture in testi občutljivosti bakterij se pri diagnosticiranju bakterijskega vaginitisa in vodenju zdravljenja ne opravljajo rutinsko. Tudi standardna metodologija za testiranje občutljivosti bakterij, ki bi lahko bile povzročitelji bakterijskega vaginitisa, npr. *Gardnerella vaginalis* in *Mobiluncus* spp., ni bila določena. Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*) je opisal metode za določanje občutljivosti bakterij *Bacteroides* spp. in grampozitivnih anaerobnih kokov ter bakterij *Mycoplasma* spp., mejne vrednosti občutljivosti gramnegativnih in grampozitivnih anaerobnih bakterij na klindamicin pa sta objavila tako Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kot CLSI.

Klinične izolate, ki so pri testiranjih občutljivi na klindamicin in odporni proti eritromicinu, je treba testirati tudi glede inducibilne odpornosti proti klindamicinu z D-testom. Vendar pa so mejne vrednosti namenjene vodenju sistemskega in ne lokalnega zdravljenja z antibiotiki.

Uporaba zdravila Dalacin lahko v nožnici povzroči razrast odpornih mikroorganizmov, zlasti kvasovk. V kliničnih študijah na 600 nenosečih ženskah, ki so bile 3 dni vaginalno zdravljene s tem zdravilom, so pri 8,8 % bolnic ugotovili *Candido albicans* bodisi po simptomih ali pa s kulturo. Pri 9 % bolnic so poročali o vaginitisu. V kliničnih študijah na 1.325 nenosečih ženskah, ki so bile 7 dni vaginalno zdravljene s tem zdravilom, so tudi ugotovili *Candido albicans* bodisi po simptomih ali s kulturo, in sicer pri 10,5 % bolnic, medtem ko so vaginitis ugotovili pri 10,7 % bolnic. Tudi pri 180 nosečih ženskah, ki so bile

zdravljene s tem zdravilom 7 dni, so ugotovili *Candido albicans* bodisi po simptomih ali pa s kulturo pri 13,3 % bolnic, medtem ko so pri 7,2 % so ugotovili vaginitis. Okužba s *Candido albicans* je v teh študijah vključevala naslednje diagnoze: vaginalno kandidozo in kandidozo (telesa kot celote). Vaginitis je vključeval naslednje diagnoze: vulvovaginalne težave, vulvovaginitis, izcedek iz nožnice, trihomonozni vaginitis in vaginitis.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po uporabi enega intravaginalnega odmerka vaginalne kreme s 100 mg klindamicinfosfata na dan v času 7 dni so pri 6 zdravih prostovoljkah ugotovili, da se je približno 4 % (razpon od 0,6 % do 11 %) prejetega odmerka absorbiralo sistemsko. Največja serumska koncentracija klindamicina, ki so jo merili prvi dan, je bila v povprečju 18 ng/ml (razpon od 4 do 47 ng/ml), sedmi dan pa je bila v povprečju 25 ng/ml (razpon od 6 do 61 ng/ml). Te največje koncentracije so bile dosežene približno 10 ur po prejetem odmerku (razpon od 4 do 24 ur).

Po uporabi enega intravaginalnega odmerka vaginalne kreme s 100 mg klindamicinfosfata na dan v času 7 zaporednih dni so pri 5 ženskah z bakterijskim vaginitisom ugotovili počasnejšo in manj spremenljivo absorpcijo kakor pri zdravih ženskah. Približno 4 % (razpon 2 % do 8 %) odmerka se je absorbiralo sistemsko. Največja serumska koncentracija klindamicina, ki so jo merili prvi dan, je bila v povprečju 13 ng/ml (razpon od 6 do 34 ng/ml), sedmi dan pa je bila v povprečju 16 ng/ml (razpon od 7 do 26 ng/ml). Te največje koncentracije so bile dosežene približno 14 ur po prejetem odmerku (razpon od 4 do 24 ur).

Porazdelitev, biotransformacija in izločanje

Po večkratni vaginalni aplikaciji vaginalne kreme s klindamicinfosfatom je bilo sistemsko kopičenje klindamicina le majhno ali pa ga sploh ni bilo. Sistemski razpolovni čas je znašal 1,5 do 2,6 ur.

Starejše bolnice

Klinične študije vaginalne uporabe klindamicina niso vključevale zadostnega števila žensk, starih 65 let in več, da bi lahko ugotovili, ali se odzivajo drugače od mlajših žensk.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Dolgotrajnih študij na živalih, s katerimi bi ocenili morebitno kancerogenost klindamicina, niso izvedli.

Genotoksičnost

Genotoksičnost so ugotavljali na podganah, vključno z mikrojedrnim testom in Amesovim testom. Oba testa sta bila negativna.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah s peroralnimi odmerki do 300 mg/kg/dan (približno 29-kratnik v mg/m² izraženega največjega priporočenega odmerka za odrasle ljudi) niso pokazale učinkov na plodnost ali na sposobnost razmnoževanja.

Pri študijah razvoja zarodka in plodu pri podganah (peroralna uporaba) ter študijah razvoja zarodka in plodu pri podganah in kuncih (subkutana uporaba) razvojne toksičnosti niso opazili, razen pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi.

6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- sorbitan monostearat (E491)
- polisorbat 60 (E435)
- propilenglikol (E1520)
- stearinska kislina
- cetil in stearylalkohol
- cetilpalmitat
- tekoči parafin
- benzilalkohol (E1519)
- prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z belo laminatno tubo z belo polipropilensko (PP) navojno zaporko, s 40 g vaginalne kreme in s 7 manjšimi aplikatorji, sestavljenimi iz valja in bata ter z zaobljeno konico, za enkratno uporabo (iz polietilena nizke gostote - LDPE).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00439/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 31.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 2. 2019