

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dalacin 20 mg/g vaginální krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram přípravku obsahuje 20 mg klindamycinu (ve formě klindamycin-fosfátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

100 g léčivého přípravku obsahuje 1 g benzylalkoholu, 3,21 g cetylstearylalkoholu a 5 g propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální krém

Popis přípravku: bílý polotuhý krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Vaginální krém s 2 % klindamycinu je účinný v léčbě bakteriální vaginózy (dříve označované termíny jako vaginitida hemofilová, gardnerelová, nespecifická, korynebakteriální či anaerobní vaginóza). Je nutné brát v úvahu oficiální místní doporučení pro použití antibakteriálních přípravků.

Vaginální krém s 2 % klindamycinu je účinným lékem pro netěhotné ženy a pro ženy ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jeden plný aplikátor 2% klindamycinu (tj. jedna dávka 5 g obsahující přibližně 100 mg klindamycinu) vaginálně, nejlépe před spaním, po dobu 3 nebo 7 po sobě jdoucích dnů.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na klindamycin, linkomycin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klindamycin je rovněž kontraindikován u pacientek s anamnézou postantibiotické kolitidy.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby klindamycinem může být nutné vyšetřit vhodnými laboratorními testy jiné infekce zahrnující *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* a gonokokové infekce.

Použití klindamycinu může vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů, zvláště kvasinek.

Během antimikrobiální terapie nebo po ní se mohou vyskytnout příznaky poukazující na pseudomembranózní kolitidu (viz bod 4.8). Pseudomembranózní kolitida byla hlášena u téměř všech antibakteriálních přípravků, včetně klindamycinu, a její závažnost se může pohybovat od mírné formy až po život ohrožující. Je proto důležité, aby se tato možnost zvažila u pacientek, u nichž se vyskytne po podání antibakteriální terapie průjem. Středně závažné případy se mohou po vysazení léku zlepšit.

Léčba klindamycinem se musí ukončit, pokud se objeví pseudomembranózní kolitida. Je třeba zahájit vhodnou antibakteriální léčbu. Léky inhibující peristaltiku jsou v této situaci kontraindikovány.

Pokud se klindamycin předepisuje pacientkám se zánětlivým onemocněním střev, jako je například Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida, doporučuje se opatrnost.

U všech vaginálních infekcí se pohlavní styk v průběhu léčby přípravkem DALACIN vaginální krém nedoporučuje.

Latexové kondomy a pesary mohou být zeslabeny, pokud jsou vystaveny čípkovému základu použitému ve vaginálním krému s klindamycinem. Použití těchto prostředků během 72 hodin po léčbě vaginálním krémem s klindamycinem se nedoporučuje, neboť by takové použití mohlo být spojeno se zmenšenou antikoncepční účinností či ochranou před pohlavně přenosnými chorobami.

Používání jiných vaginálních prostředků (jako jsou tampóny nebo výplachy) během léčby vaginálním krémem s klindamycinem se nedoporučuje.

Studie bezpečnosti a účinnosti vaginálního krému s klindamycinem nebyly provedeny u těchto populací: těhotné, kojící ženy, pacientky s poruchou funkce jater, imunodeficiencí nebo kolitidou.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětských pacientů nebyla hodnocena.

Pomocné látky:

Přípravek obsahuje propylenglykol, a cetylstearylalkohol a benzylalkohol (viz bod 2).

Cetylstearylalkohol může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce a mírné místní podráždění.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici žádné informace o souběžném používání jiných vaginálních léčiv s klindamycinem.

Ukázalo se, že systémově podávaný klindamycin má schopnost způsobovat neuromuskulární blokády, což může zvýšit účinek neuromuskulárních blokátorů. U pacientek užívajících tyto přípravky je proto třeba opatrnosti (viz bod 4.9).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití klindamycinu se během prvního trimestru nedoporučuje, neboť neexistují žádné odpovídající a dobře kontrolované studie u těhotných žen v tomto období.

V klinických studiích nebylo vaginální podání vaginálních přípravků s klindamycinem těhotným ženám během druhého trimestru a systémové podání klindamycinu během druhého a třetího trimestru spojeno s vrozenými vadami.

Klindamycin je možné použít k léčbě těhotných žen během druhého a třetího trimestru těhotenství, pokud je to nezbytně nezbytné.

Studie reprodukční toxicity provedené na potkanech a myších použitím perorálních a parenterálních dávek klindamycinu v rozsahu od 100 do 600 mg/kg/den neprokázaly poškození plodu klindamycinem. U jednoho kmene myši byly pozorovány rozštěpy pater u plodů ošetřených druhů. Tato odpověď se nevyskytla u ostatních kmenů myši, ani u jiných druhů, a proto se považuje za účinek specifický pro daný kmen. Na základě reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy předpovědět odezvu u lidí.

Kojení

Není známo, zda se klindamycin vylučuje do lidského mateřského mléka po použití vaginálně podávaného vaginálního krému s klindamycinem. Po systémovém podání přestupuje malé množství klindamycinu (v rozmezí $< 0,5$ až $3,8 \mu\text{g/ml}$) do lidského mateřského mléka a může ovlivnit gastrointestinální flóru kojence a způsobit průjem, krev ve stolici, nebo vyrážku. Vaginální krém s klindamycinem se používá v mnohem nižších dávkách než klindamycin podávaný systémově a jen přibližně 4 % se vstřebávají; množství klindamycinu vylučovaného mateřským mlékem po vaginálním podání je proto nižší než po systémovém podání klindamycinu. Potenciální riziko ovlivnění kojence je méně pravděpodobné, ale není možné vyloučit možnost ovlivnění gastrointestinální flóry kojence.

Pokud je léčba kojící ženy přípravkem Dalacin vaginální krém nezbytná, je vhodné sledovat, zda se u dítěte výjimečně neobjeví průjem, krev ve stolici, nebo vyrážka.

Fertilita

Studie fertility u potkanů, kterým byl perorálně podáván klindamycin, neodhalily žádné účinky na fertilitu či schopnost páření. Nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech při vaginální cestě podání.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klindamycin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a frekvencí. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí, jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Klinické studie:

Bezpečnost použití vaginálního krému s klindamycinem byla sledovaná u netěhotných i těhotných v průběhu druhého i třetího trimestru.

Následující nežádoucí účinky spojené s léčbou byly hlášeny u $< 10\%$ pacientek.

Tabulka nežádoucích účinků vaginálního krému s klindamycinem						
Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka nežádoucích účinků vaginálního krému s klindamycinem						
Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	vulvovaginální kandidóza	vulvovaginitida, mykotické infekce, kandidové infekce, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest	vaginální infekce, trichomonádová vulvovaginitida, bakteriální infekce			kožní kandidózy
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita			
Endokrinní poruchy						hypertyreóza
Poruchy nervového systému		bolest hlavy, závrať, poruchy chuti				
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			epistaxe			
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení	distenze břicha, flatulence, zápach z úst, dyspepsie			pseudomembranózní kolitida, gastrointestinální porucha,
Poruchy kůže a podkožní tkáně		svědění (ne v místě aplikace), vyrážka	kopřivka, erytém			makulopapulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad				
Poruchy ledvin a močových cest		glykosurie, proteinurie	dysurie			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím		abnormální porod				

Tabulka nežádoucích účinků vaginálního krému s klindamycinem						
Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy reprodukčního systému a prsu		vulvovaginální porucha, porucha menstruace, vulvovaginální bolest, metroragie, vaginální výtok	pánevní bolest			endometrióza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						zánět, bolest
Vyšetření			abnormální mikrobiologické testy			

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Vaginálně podaný klindamycin obsažený ve vaginálním krému přípravku DALACIN se může vstřebat v množství dostatečném na to, aby vyvolal systémové účinky. V případě předávkování se doporučuje podpurná a symptomatická léčba dle potřeby.

Náhodného požití může vést k účinkům srovnatelným s těmi u perorálně podaného klindamycinu v terapeutických koncentracích.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gynekologikum, ATC kód: G01AA10

Klindamycin je linkosamidové antibiotikum, které inhibuje syntézu proteinů na úrovni bakteriálních ribozomů. Klindamycin se přednostně váže na 50S podjednotku ribozomu a ovlivňuje proces translace. Ačkoliv je klindamycin *in vitro* neúčinný, rychlou *in vivo* hydrolýzou se tato sloučenina mění na antibakteriálně aktivní klindamycin.

Klindamycin působí stejně jako většina inhibitorů syntézy proteinů převážně bakteriostaticky a jeho účinnost závisí na délce doby, po kterou zůstává koncentrace účinné látky nad MIC infikujícího mikroorganismu.

Rezistence na klindamycin je nejčastěji způsobena modifikací cílového místa na ribozomu, a to většinou chemickou modifikací RNA bázi nebo bodovými mutacemi v RNA nebo příležitostně v proteinech. Tato modifikace může v některých organizmech způsobit zkříženou rezistenci mezi linkosamidy, makrolidy a streptograminy B. V některých případech se zdá, že kmeny s těmito modifikacemi jsou ke klindamycinu citlivé, avšak rezistence ke klindamycinu je indukovatelná po expozici makrolidům. Méně často může být rezistence zprostředkována aktivním efluxem nebo chemickou modifikací antibiotika. Mezi klindamycinem a linkomycinem byla prokázána zkřížená rezistence.

Klindamycin vykazuje *in vitro* účinnost proti většině kmenů následujících mikrobiálních organismů, které byly hlášeny ve spojitosti s bakteriální vaginózou:

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

Kultivace a testování citlivosti bakterií se za účelem stanovení diagnózy a vedení léčby bakteriální vaginózy rutinně neprovádějí. Standardní postup pro určení citlivosti potenciálních patogenů bakteriální vaginózy *Gardnerella vaginalis* a *Mobiluncus* spp. nebyl definován. Breakpoint klindamycinu u grampozitivních a gramnegativních anaerobů stanovených pomocí EUCAST je ≤ 4 mg/l. Nicméně, breakpointy jsou určeny k vedení spíše systémové než lokální antibiotické léčby.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po aplikaci vaginálního krému obsahujícího 2 % klindamycinu 6 zdravým ženám po dobu 7 dnů v dávce 100 mg denně, se přibližně 4 % (rozptyl 0,6 až 11 %) podané dávky absorbuje systémově. Maximální koncentrace klindamycinu v séru pozorované první den činily průměrně 18 ng/ml (rozptyl 4 až 47 ng/ml) a sedmý den činily v průměru 25 ng/ml (rozptyl 6 to 61 ng/ml). Těchto maximálních hodnot bylo dosaženo přibližně 10 hodin po podání dávky (rozptyl 4–24 hodin).

Po aplikaci vaginálního krému obsahujícího 2 % klindamycinu 5 ženám s bakteriální vaginózou po dobu 7 po sobě následujících dnů v dávce 100 mg denně byla absorpce pomalejší a méně variabilní než u zdravých žen. Přibližně 4 % (rozptyl 2 % až 8 %) dávky bylo absorbováno systémově. Maximální koncentrace klindamycinu v séru pozorované první den byly průměrně 13 ng/ml (rozptyl 6 až 34 ng/ml) a sedmý den byly v průměru 16 ng/ml (rozptyl 7 až 26 ng/ml). Těchto maximálních hodnot bylo dosaženo přibližně 14 hodin po podání dávky (rozptyl 4–24 hodin).

Po opakovaných dávkách vaginálního krému obsahujícího 2 % klindamycinu byla kumulace klindamycinu v organismu malá nebo žádná. Systémový poločas byl 1,5 až 2,6 hodin.

Starší pacienti:

Klinické studie s vaginálním krémem s 2 % klindamycinu nezahrnovaly dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a více, na to, aby bylo možné zhodnotit odlišnosti v odpovědi starších a mladších osob.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita:

Dlouhodobé studie na zvířatech ke zhodnocení karcinogenního potenciálu klindamycinu nebyly provedeny.

Karcinogeneze/mutagenita:

Dlouhodobé studie s klindamycinem u zvířat k prokázání karcinogenního potenciálu nebyly provedeny. Mikronukleární a Amesové testy genotoxicity u potkanů byly negativní.

Reprodukce:

Studie fertility u potkanů léčených perorálně dávkou klindamycinu až 300 mg/kg/den (odpovídá 31 násobku pro lidi, přepočteného na mg/m²) nemělo žádný účinek na fertilitu nebo schopnost páření.

V embryo-fetálních vývojových studiích u laboratorních potkanů léčených perorálně a embryo-fetálních vývojových studiích u potkanů a králíků léčených subkutánně nebyla pozorována žádná vývojová toxicita kromě dávek toxických pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Sorbitan-stearát, polysorbát 60, propylenglykol (E1520), kyselina stearová, cetylstearylalkohol, cetylpalmitát, tekutý parafín, čištěná voda a benzylalkohol (E1519).

6.2. Inkompatibility

Vaginální krém s klindamycinem obsahuje minerální olej v koncentraci 6,42 % w/w. Minerální olej může změkčit výrobky z latexu nebo gumy, jako jsou kondomy nebo vaginální antikoncepční pesary; proto se používání těchto výrobků po dobu aplikace vaginálního krému obsahujícího klindamycin nedoporučuje.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skládací laminátová tuba s HDPE krčkem a bílým PP uzávěrem bez těsnění. 3 nebo 7 LDPE aplikátorů v plastovém přebalu. Vše zabaleno v kartonové krabici.

Balení: 20 g nebo 40 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

- Odšroubujte víčko tuby a na závit tuby našroubujte plastový aplikátor. Jemně tiskněte tubu od konce a naplňujte aplikátor krémem, až ucítíte odpor. V tuto chvíli by měl čnít z aplikátoru celý píst.
- Aplikátor odšroubujte a tubu opět uzavřete.
- Lehněte si na záda, pevně uchopte válec aplikátoru a zaveďte jej co nejdále do pochvy, aniž by to vedlo k nepříjemným pocitům.
- Pomalu tlačte na píst, až se sám zastaví.
- Opatrně vyjměte aplikátor z pochvy. Aplikátor je určen k jednorázovému použití. Po použití jej vyhoďte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/360/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. května 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2022