VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 2 % emätinemulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emätinemulsiovoidetta sisältää 20 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina). Yksi asettimellinen emätinemulsiovoidetta (n. 5 g) sisältää noin 100 mg klindamysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi 10 mg/g, setostearyylialkoholi 32,1 mg/g, propyleeniglykoli 50 mg/g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemulsiovoide.

Valkoinen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klindamysiinifosfaattia sisältävän emätinemulsiovoiteen on todettu olevan tehokas bakteerivaginoosin hoidossa (*Haemofilus*-vaginiitti, *Gardnerella*-vaginiitti, *Corynebacterium*-vaginiitti, epäspesifinen vaginiitti, tai anaerobiset vaginoosit). Dalacin-emätinemulsiovoide on todettu tehokkaaksi sekä toisen raskauskolmanneksen aikana että ei-raskaana olevilla naisilla.

Muut vulvovaginiitteihin sekä *Trichomonas vaginalis*- ja *Candida albicans* -infektioihin yleensä liittyvät taudinaiheuttajat on suljettava pois laboratoriokokein ennen hoidon aloittamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Yksi asettimellinen (n. 5 g, sisältää n. 100 mg klindamysiiniä) emätinemulsiovoidetta emättimeen nukkumaan mentäessä seitsemän vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin havaittu antibioottihoitoon liittynyt koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen klindamysiinihoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen muut mahdolliset infektiot, kuten *Trichomonas vaginalis*in, *Candida albicans*in, *Chlamydia trachomatis*in

aiheuttamat infektiot ja gonokokki-infektiot, voi olla tarpeellista tutkia sopivin laboratoriotestein.

Klindamysiinin käyttö voi johtaa sille ei-herkkien organismien, erityisesti hiivojen, liikakasvuun.

Pseudomembranoottiseen koliittiin viittaavia oireita saattaa ilmaantua bakteerilääkehoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu melkein kaikkien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien klindamysiini, käytön yhteydessä ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Siksi sen mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Keskivaikeat tapaukset voivat parantua lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.
Emättimeen annostellusta klindamysiinifosfaatti-emulsiovoiteesta imeytyy klindamysiiniä elimistöön vain vähän (n. 4 %). Dalacin-emätinemulsiovoiteen käyttö on lopetettava, jos pseudomembranoottista koliittia esiintyy. Potilaalle on määrättävä tarpeellinen bakteerilääkehoito. Antiperistalttisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa.

Varovaisuutta on noudatettava. kun Dalacin-emätinemulsiovoidetta määrätään potilaille, joilla on jokin tulehduksellinen suolistosairaus kuten Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus.

Kuten kaikkien emätintulehdusten yhteydessä, yhdyntää ei suositella Dalacin-emätinemulsiovoiteen käytön aikana.

Valmiste sisältää mineraaliöljyä (6,42 % w/w), joka saattaa haurastuttaa lateksia ja kumia ja siten myös kondomeja ja pessaaria. Näiden käyttöä ei suositella 72 tuntiin Dalacin-emätinemulsiovoiteen käytön jälkeen, sillä ehkäisyteho tai suoja sukupuolitauteja vastaan saattaa heikentyä. Siksi Dalacin-hoidon aikana olisi käytettävä jotain muuta ehkäisymenetelmää.

Muiden emätinvalmisteiden (kuten tampoonit ja emätinhuuhtelut) käyttöä ei suositella Dalacin-emätinemulsiovoiteen käytön aikana.

Yksi asettimellinen Dalacin emätinemulsiovoidetta sisältää n. 50 mg bentsyylialkoholia (= 10 mg/g). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinemulsiovoidetta sisältää n. 160,5 mg setostearyylialkoholia (= 32,1 mg/g). Setostearyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Yksi asettimellinen Dalacin emätinemulsiovoidetta sisältää n. 250 mg propyleeniglykolia (= 50 mg/g). Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Pediatriset potilaat
Dalacin-emätinemulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoja klindamysiini-emätinemulsiovoiteen ja muiden samanaikaisesti käytettävien emätinlääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole saatavana.

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä 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. kohta 4.9).

Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on havaittu ristiresistenssiä.
Klindamysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu antagonismia *in vitro*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja hiirille suun kautta ja parenteraalisesti annoksilla 100–600 mg/kg/vrk, ei havaittu klindamysiinistä aiheutuvia sikiövaurioita. Suulakihalkioita havaittiin sikiöaikana hoitoa saaneilla eläinlajeilla yhdessä hiirikannassa; tätä ei havaittu muilla hiirikannoilla tai muilla lajeilla, ja siksi sitä pidetään erityisesti tälle kannalle ominaisena piirteenä. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

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

Jos klindamysiini-emätinemulsiovoidetta käytetään toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, mahdollisuus sikiövaurioiden ilmaantumiseen vaikuttaa vähäiseltä. Klindamysiinillä voidaan hoitaa raskaana olevia naisia toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos se katsotaan selvästi tarpeelliseksi.

Klindamysiini-emätinemulsiovoiteen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, koska valmisteen käytöstä tänä aikana ei ole olemassa riittäviä, hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Imetys
Ei tiedetä erittyykö emättimeen annosteltu klindamysiini ihmisen rintamaitoon.
Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on kuitenkin raportoitu kulkeutuvan ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml systeemisen käytön jälkeen.

Klindamysiinillä voi olla rintaruokitun imeväisen maha-suolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Jos imettävä äiti tarvitsee klindamysiiniä suun kautta tai laskimoon, imetystä ei tarvitse keskeyttää, mutta mieluiten olisi käytettävä jotain vaihtoehtoista lääkettä. Lääkitystä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan hyödyt imeväisen kehitykseen ja terveyteen, äidin kliininen klindamysiinin tarve sekä rintaruokitulle imeväiselle klindamysiinistä tai äidin perussairaudesta mahdollisesti koituvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys
Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, joissa klindamysiiniä olisi annosteltu emättimeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klindamysiinillä ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita, tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Klindamysiini-emätinemulsiovoiteen turvallisuutta on arvioitu sekä ei-raskaana olevilla potilailla että raskaana olevilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Suurin osa ei-toivotuista haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia. Useimmin raportoitu haittavaikutus on emättimen kandidiaasi. Pseudomembraattista koliittia voi esiintyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on esitetty Dalacin-emätinemulsiovoiteen haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100 - < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000 - < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000 - < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		*Candida*-infektio, sieni-infektio	Bakteeri-infektio, ihon kandidiaasi	
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys	
Umpieritys			Kilpirauhasen liikatoiminta	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Ylähengitystie-infektio	Nenäverenvuoto	
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, makuaistin muutokset	Vatsan pingotus, ilmavaivat, hengityksen haju, ruoansulatushäiriöt	Pseudomembraattinen koliitti* (ks. kohta 4.4), maha-suolikanavan vaivat
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina (ei annostelupaikassa), ihottuma	Nokkosihottuma, punoitus, makulopapulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsatietulehdus, glukosuria, proteinuria	Dysuria	
Raskauteen ja, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat		Epänormaali synnytys		
Sukupuolielimet ja rinnat	Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi	Vulvovaginiitti, vulvovaginaaliset häiriöt, kuukautishäiriöt, kipu ulkosynnyttimissä ja emättimessä, metrorragia, emätinvuoto	*Trichomonas*-vulvovaginiitti, emätintulehdus, kipu lantion alueella, endometrioosi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Tulehdus, kipu	
Tutkimukset			Mikrobiologisten kokeiden poikkeavat tulokset	

* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Klindamysiinin yliannostuksesta ei ole raportoitu. Emättimeen annostellusta emätinemulsiovoiteesta klindamysiiniä voi imeytyä elimistöön määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti. Yliannostustapauksissa hoito on tarpeen mukaan yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Valmisteen nauttiminen vahingossa suun kautta saattaa aiheuttaa samantyyppisiä vaikutuksia kuin mitä suun kautta annettava klindamysiini aiheuttaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit, Antibiootit
ATC-koodi: G01AA10

Vaikutusmekanismi
Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä bakteerien ribosomitasolla. Klindamysiini sitoutuu ensisijaisesti bakteeriribosomien 50S alayksikköön ja vaikuttaa translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, se hydrolysoituu *in vivo* nopeasti antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi.

Klindamysiini, kuten useimmat proteiinisynteesin estäjät, on pääasiassa bakteriostaattinen, ja sen teho on verrannollinen siihen, kuinka pitkään vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy taudinaiheuttajan pienintä estopitoisuutta (minimum inhibitory concentration, MIC) suurempana.

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten muutoksesta ribosomin kiinnittymiskohdassa. Kyseessä on tavallisesti kemiallinen muutos RNA:n emäksissä tai RNA:n tai toisinaan proteiinien pistemutaatio. Linkosamidien, makrolidien ja streptogramiini B:n välillä on joissakin organismeissa osoitettu ristiresistenssiä *in vitro*. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on todettu ristiresistenssiä.

Mikrobiologia
Klindamysiini tehoaa tutkitusti infektioihin, joita aiheuttavat klindamysiinille herkät anaerobiset bakteerit ja grampositiiviset aerobiset bakteerit. Klindamysiinillä on todettu *in vitro* aktiivisuutta seuraavien, bakteerivaginoosia oletettavasti aiheuttavien mikrobien suhteen: *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp, Bacteroides spp, Mycoplasma hominis* ja *Peptostreptococcus spp*.

Raja-arvot
Seuraavia MIC-arvoja suositellaan herkkien organismien erottamiseksi osittain herkistä ja osittain herkkien organismien erottamiseksi resistenteistä organismeista (FinRes-suositukset):
Herkkä (S) ≤ 0,5 mg/l

Resistentti (R) ≥ 4,0 mg/l

Nämä raja-arvot eivät ehkä sovellu paikallisesti käytettäviin lääkemuotoihin paikallisesti saavutettavien pitoisuuksien ja paikallisten fysikaalis-kemiallisten olosuhteiden vuoksi, jotka voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisaktiivisuuteen käyttökohdassa.

Herkkyys
Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vakava. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineesta saatava hyöty ainakin joissain infektiotyypeissä on kyseenalaista, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa.

Bakteerivaginoosin diagnoosin varmistamiseksi ja hoidon määrittämiseksi ei tehdä rutiiniluonteisesti bakteeriviljelyä ja bakteerien herkkyystestausta. Bakteerivaginoosin mahdollisten aiheuttajien, *Gardnerella vaginalis*- ja *Mobiluncus*-lajien, herkkyystestaukseen ei ole määritelty vakiomenetelmää. CLSI-instituutti (Clinical and Laboratory Standards Institute) on kuvannut menetelmät *Bacteroides*-lajien ja grampositiivisten anaerobisten kokkien sekä *Mycoplasma*-lajien herkkyyden testaamiseen. Sekä EUCAST että CLSI ovat lisäksi julkaisseet gramnegatiivisten ja grampositiivisten anaerobien klindamysiiniherkkyyttä koskevat raja-arvot. Kliiniset isolaatit, jotka osoittautuvat testissä herkiksi klindamysiinille ja resistenteiksi erytromysiinille, pitää testata kaksoiskiekkotestillä myös indusoituvan klindamysiiniresistenssin suhteen. Raja-arvot on kuitenkin tarkoitettu ohjaamaan systeemistä eikä niinkään paikallista antibioottihoitoa.

Mikrobi YLEISESTI HERKÄT LAJIT Grampositiiviset aerobiset mikrobit	Resistenssin yleisyys
Staphylococcus aureus	3,3 %
Streptococcus pneumonia	10,9 %
Streptococcus pyogenes	1,1 %

Kliininen teho
Eräässä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin Dalacin 2 % emätinemulsiovoidetta ja lumevalmistetta 218 potilaalla. Tulosten mukaan Dalacin paransi bakteerivaginoosin täysin 35 %:lla potilaista ja lievitti oireita 25 %:lla. Vastaavat luvut lumehoitoryhmässä olivat 9 % ja 4 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun viisi naista, joilla oli bakteerivaginoosi, käytti 2 % emätinemulsiovoidetta seitsemän päivän ajan annoksella 100 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina) eli 5 g emätinemulsiovoidetta kerran vuorokaudessa, klindamysiinin imeytymisen havaittiin olevan hitaampaa ja imeytymisessä oli vähemmän vaihtelua henkilöiden välillä terveisiin naisiin verrattuna. Noin 4 % annoksesta (vaihteluväli 2–8 %) imeytyi systeemiseen verenkiertoon. Klindamysiinin huippupitoisuus seerumissa oli ensimmäisenä päivänä keskimäärin 13 ng/ml (vaihteluväli 6–34 ng/ml) ja 7. päivänä keskimäärin 16 ng/ml (vaihteluväli 7–26 ng/ml). Huippupitoisuus seerumissa saavutettiin keskimäärin 14 tunnin kuluttua annostelusta (vaihteluväli 4–24 tuntia).

Kun Dalacin 2 % emätinemulsiovoidetta annosteltiin toistuvasti emättimeen, sen systeeminen kumuloituminen oli vähäistä tai sitä ei ollut lainkaan. Systeeminen puoliintumisaika oli 1,5–2,6 tuntia.

Iäkkäät potilaat
Dalacin 2 % emätinemulsiovoiteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut tarpeeksi iäkkäitä, yli 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin arvioida onko heidän ja nuorempien vasteessa eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus
Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta.

Mutageenisuus
Genotoksisuuskokeista rotalle on tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella-reversiotesti. Molemmat olivat negatiivisia.

Hedelmällisyysvaikutukset
Dalacin-emätinemulsiovoiteen vaikutuksia lisääntymiseen on tutkittu rotilla ja hiirillä antamalla niille 20–600 mg/kg/vrk klindamysiiniä ihon alle tai suun kautta. Näyttöä haitallisista lisääntymis- tai sikiövaikutuksista ei saatu. Yhden hiirilajin sikiöillä havaittiin suulakihalkioita. Koska vastaavaa ei havaittu muilla hiirilajeilla tai -kannoilla, vaikutusta pidetään lajikohtaisena.

Klindamysiinin toksista vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen on tutkittu antamalla rotille klindamysiiniä suun kautta ja rotille ja kaneille subkutaanisesti. Näissä eläintutkimuksissa kehitystoksisuutta todettiin vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitaanistearaatti
Polysorbaatti 60
Propyleeniglykoli
Steariinihappo
Setostearyylialkoholi
Setyylipalmitaatti
Parafiini, nestemäinen
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Fysikaalisia yhteensopimattomuuksia ei tunneta.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

40 g, 7 asetinta, jotka on valmistettu polyeteenistä.
Voideputkilo on laminaattia ja valkoinen korkki polypropyleenia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11508

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.6.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2018