VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalacin 10 mg/ml liuos iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää10 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos iholle.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikea tai vaikea acne vulgaris.

Hoito suositellaan aloitettavaksi ihotautien erikoislääkärin toimesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Ohut kerros Dalacin-liuosta levitetään puhdistetulle ja kuivatulle aknealueelle kaksi kertaa vuorokaudessa. Hoidon enimmäiskesto on 3 kuukautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

Aikaisemmin havaittu antibioottihoitoon liittynyt pseudomembranoottinen koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suun kautta annettavaan ja parenteraaliseen klindamysiinihoitoon on, useimpien muiden antibioottien tavoin, liittynyt vaikeaa ripulia tai pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Käytettäessä paikallisesti annosteltavaa klindamysiiniä antibiootti imeytyy elimistöön iholta. Paikallisesti käytetyn klindamysiinin yhteydessä on joskus raportoitu ripulia ja koliittia. Hoitavan lääkärin on kuitenkin otettava antibioottihoidon yhteydessä huomioon ripulin tai koliitin riski. Jos potilaalle ilmaantuu merkittävää tai pitkittynyttä ripulia, on lääkehoito lopetettava, tehtävä diagnoosi ja annettava tarpeen mukaan hoitoa.

Ripulin, koliitin ja pseudomembraattisen koliitin on havaittu alkaneen jopa useamman viikon kuluttua sen jälkeen, kun suun kautta annettu ja paranteraalinen klindamysiinihoito on lopetettu.

Dalacin-liuoksessa on apuaineena alkoholia, joka voi aiheuttaa kirvelyä tai ärsytystä silmissä, limakalvoilla ja rikkoutuneella iholla. Varovaisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei pääsisi silmiin eikä limakalvoille. Jos näin kuitenkin käy, kyseinen alue on huuhdeltava kylmällä vedellä.

Dalacin-liuos sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisesti annetulla klindamysiinillä on todettu olevan hermo-lihasliitosta lamaavia ominaisuuksia, mikä voi lisätä muiden samalla tavalla vaikuttavien lääkkeiden vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava klindamysiinin annossa tällaisia lääkkeitä saaville potilaille.

Ristiresistenssiä on havaittu klindamysiinin ja linkomysiinin välillä. Paikallisesti annosteltavalla klindamysiinillä ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin rotille ja kaneille suun kautta ja subkutaanisesti, havaittiin alentunutta hedelmällisyyttä ja sikiövaurioita vain annoksilla, jotka olivat toksisia emolle. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vaikutusta ihmiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana systeemisesti annetun klindamysiinin ei todettu nostavan synnynnäisten epämuodostumien esiintymistiheyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Klindamysiiniä voi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi tarpeelliseksi.

Imetys
Paikallisesti käytetyn klindamysiinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on raportoitu kulkeutuvan äidinmaitoon. Mahdollisten imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi joko imetys tai klindamysiinihoito tulee keskeyttää lääkkeen tärkeys äidille huomioiden.

Hedelmällisyys
Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa klindamysiiniä annettiin oraalisesti, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dalacin liuos iholle -valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen, elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty *kursiivilla*. 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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen**	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Tuntematon**
Infektiot				*Follikuliitti*
Silmät				*Silmäkipu*
Ruoansulatuselimistö			Maha-suolikanavan häiriöt	*Vatsakipu, pseudomemraattinen koliitti* (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos	Iho kuivuminen, ihoärsytys, nokkosihottuma	Seborrea		*Kosketusihottuma*

Jos potilaalla ilmenee ripulia, häntä on kehotettava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Dalacin-valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyviä kosketusallergian ja valolle herkistymisen riskejä on tutkittu ja ne on todettu vähäisiksi.

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

Paikallisesti käytetty klindamysiini voi imeytyä elimistöön sellaisina määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti.
Yliannostustapauksissa hoito on tarpeen mukaan yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknen hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet, ATC-koodi: D10AF01

Vaikutusmekanismi
Klindamysiini on linkosamidiantibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä. Se sitoutuu ribosomin 50S-alayksikköön ja vaikuttaa sekä ribosomin rakentumiseen että translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on yhdisteenä inaktiivinen *in vitro*, nopea hydrolyysi *in vivo* muuntaa sen antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi.

Klindamysiinillä on osoitettu aktiivisuutta *in vitro* seuraavien organismien isolaatteja vastaan:

Anaerobiset grampositiiviset itiöitä muodostamattomat bakteerit, mukaan lukien:
Propionibacterium acnes.

Iholle annosteltu klindamysiinifosfaatti hydrolysoituu vapaaksi aktiiviseksi klindamysiiniksi. Klindamysiini estää *in vitro* kaikkia *Propionibacterium acnes* -bakteereita (MIC 0,4 mikrog/ml), mikä voi selittää sen käyttökelpoisuuden aknen hoidossa. Myös talin vapaiden rasvahappojen ja triglyseridien määrän on todettu vähentyvän.

Resistenssi
Propionibacterium acnes -bakteerin klindamysiiniresistenssi voi johtua mutaatioista kohdassa, johon antibiootti rRNA:ssa sitoutuu, tai ribosomin 50S-alayksikön 23S RNA:n spesifisten nukleotidien metylaatiosta. Tällaiset muutokset voivat aiheuttaa ristiresistenssiä makrolideille ja streptogramiini B:lle (MLS_B-fenotyyppi). Makrolideille resistenteistä isolaateista pitää testata indusoituva resistenssi klindamysiinille kaksoiskiekkotestillä. Klindamysiinin ja linkomysiinin välillä on osoitettu ristiresistenttiä.

Tietyillä lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Paikallinen resistenssitilanne olisi hyvä olla selvillä, etenkin jos hoidettava infektio on vaikea. Silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkeaineen käyttökelpoisuus ainakin joissain infektiotyypeissä on kyseenalainen, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa. Etenkin vaikeissa infektioissa tai hoidon epäonnistuessa suositellaan mikrobiologista diagnoosia taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyyden todentamiseksi.

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

Belgialaisessa anaerobisia bakteereja koskevassa havainnointitutkimuksessa (2011–2012) oli mukana 22 *P. acnes* -isolaattia; näistä 95,5 % oli herkkiä klindamysiinille. Aiemmassa eurooppalaisessa havainnointitutkimuksessa, jossa oli mukana 304 *P. acnes* -isolaattia, klindamysiinille resistenteiksi raportoitiin 15 %. Tässä tutkimuksessa käytetty raja-arvo oli kuitenkin 0,12 mg/l; nykyisen raja-arvon 4 mg/l mukaan resistenttejä isolaatteja ei ollut.

Raja-arvot
Grampositiivisten anaerobisten bakteerien EUCAST-raja-arvot esitetään jäljempänä. Nämä raja-arvot perustuvat systeemisiin infektioihin.

Systeemisesti käytetyn klindamysiinin EUCAST-raja-arvot

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
Grampositiiviset anaerobit (paitsi *Clostridium difficile*)	≤ 4 mg/l	> 4 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun aknepotilaille annettiin 10 mg/ml klindamysiiniä isopropyylialkoholi-vesiliuoksessa neljän viikon ajan, klindamysiinin aktiivisuus komedoalueilla oli 597 mikrog/g.

Suun kautta annettu klindamysiini imeytyy nopeasti (huippupitoisuus veressä saavutetaan 45 minuutissa) ja jakautuu nopeasti elimistön nesteisiin, kudoksiin ja luukudokseen. Valmisteen biologinen puoliintumisaika on 2,4 tuntia. Suurin osa klindamysiiniannoksesta metaboloituu; vain alle 10 % erittyy virtsaan muuttumattomana. Klindamysiini sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti.

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:
Rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksissa enintään 300 mg/kg/vrk suun kautta (noin 1,1 kertaa suurempi annos kuin suurin aikuisikäiselle ihmiselle suositeltu annos mg/m^2:n pohjalta). Tällä annostuksella ei havaittu olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

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

Propyleeniglykoli
Isopropyylialkoholi
Natriumhydroksidi
Kloorivetyhappo
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Klindamysiinin sekoittamista muiden lääkeaineiden tai apuaineiden kanssa ei suositella, koska sekoittamisesta ei ole saatavana tutkimustuloksia.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

30 ml HDPE-pullo, jossa on polypropeeninen kierrekorkki. Pullon tyynyasetin on irrallisena pakkauksessa. Pullon muotoilu mahdollistaa liuoksen levittämisen suoraan kohdealueelle.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10224

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.5.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2018