

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalacin 10 mg/ml emulsio iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: setostearyylialkoholi 25 mg/ml, metyyli parahydroksibentsoaatti 3 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsio iholle.

Valkoinen tai lähes valkoinen emulsio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikea tai vaikea acne vulgaris.

Hoidon suositellaan aloitettavaksi ihotautilien erikoislääkärin toimesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Pulloa tulee ravistaa juuri ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klindamysiini), linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille 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 antibioottihoiton 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-emulsiossa 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 emulsio sisältää setostearyylialkoholia ja isostearyylialkoholia, jotka voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) sekä metyyli parahydroksibentsoaattia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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

Lisäntymistoksisuustutkimuksissa, 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 synnyntäisten 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

Ei tiedetä erittykö paikallisesti käytetn klindamysiini ihmisen rintamaitoon. Suun kautta ja parenteraalisesti annetun klindamysiinin on kuitenkin raportoitu kulkeutuvan ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaidossa raportoidut pitoisuudet ovat vaihdelleet välillä $< 0,5\text{--}3,8$ 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 rintaruokituille imeväiselle klindamysiinistä tai äidin perussairaudesta mahdollisesti koituvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dalacin emulsio 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 ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); 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	Tuntematon
Infektiot			<i>Follikuliitti</i>
Silmät			<i>Silmäkipu</i>
Ruoansulatuselimistö			<i>Vatsakipu</i> , maha-suolikanavan häiriöt, <i>pseudomembraattinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihoärsytys, nokkosihottuma, ihon kuivuminen	Seborrea	<i>Kosketusihottuma</i>

Jos potilaalla ilmenee ripulia, häntä on kehoitettava 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. Terveystieteiden 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 ristiresistenssiä.

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 infektioiden tai hoidon epäonnistumissa suositellaan mikrobiologista diagnoosia taudinaiheuttajan ja sen klindamysiiniherkkyyden todentamiseksi.

Mikrobi YLEISESTI HERKÄT LAJIT Grampositiiviset aerobiset mikrobit	Resistenssin yleisyys
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	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 systeemiin infektoihin.

Systeemisesti käytetyn klindamysiinin EUCAST-raja-arvot

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

Nämä raja-arvot eivät ehkä sovellu paikallisesti käytettäviin lääke- tai eläinlääkemuotoihin 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/m²: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**

Glyseroli
 Setostearyylialkoholi
 Isostearyylialkoholi
 Steariinihappo
 Lexemul T (glyseeryylistearaatti)
 Natriumlauroyylisarkosinaatti
 Metyyli parahydroksibentsoaatti
 Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

30 ml:n polyteenipullo ja polypropeenikorkki.

Pullon muotoilu mahdollistaa emulsion levittämisen suoraan kohdealueelle.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet: Ravista pulloa ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11433

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2018