

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DALACIN 2 % emätinemuksiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/g, setostearyylialkoholia 32,1 mg/g ja propyleeniglykolia 50 mg/g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuksiovoide.

Valkoinen emuksiovoide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klindamysiinifosfaattia sisältävän emätinemuksiovoiteen on todettu olevan tehokas bakteerivaginoosin hoidossa (*Haemofilus-vaginiitti*, *Gardnerella-vaginiitti*, *Corynebacterium-vaginiitti*, epäspesifinen vaginiitti, tai anaerobiset vaginoosit). Dalacin-emätinemuksiovoide 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 laboratoriotutkimuksella ennen hoidon aloittamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi asettimellinen (n. 5 g, sisältää n. 100 mg klindamysiiniä) emätinemuksiovoideetta 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*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*

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-emätinemuksiovoiteen käyttö on lopetettava, jos pseudomembranoottista koliittia esiintyy. Potilaille on määrättävä tarpeellinen bakteerilääkehoito. Antiperistalttisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tällaisessa tilanteessa.

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

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

Valmiste sisältää mineraaliöljyä (6,42 % w/w), joka saattaa haurastuttaa lateksia ja kumia ja siten myös kondomeja ja pessaria. Näiden käyttöä ei suositella 72 tuntiin Dalacin-emätinemuksiovoiteen 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-emätinemuksiovoiteen käytön aikana.

Tietoa apuaineista

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinemuksiovoidetta sisältää 50 mg bentsyylialkoholia, joka vastaa 10 mg/g. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

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

Yksi asettimellinen Dalacin-emätinemuksiovoidetta sisältää 250 mg propyleeniglykolia, joka vastaa 50 mg/g.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinemuksiovoiteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoja klindamysiini-emätinemuksiovoiteen 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-emätinemuksiovoidetta 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-emätinemuksiovoiteen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, koska valmisteen käytöstä tänä aikana ei ole olemassa riittäviä, hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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 rintaruokituksen 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 vaihtoehtoisia 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. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, joissa klindamysiiniä olisi annosteltu emättimeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klindamysiini-emätinemuksiovoiteen 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. Pseudomembranoottista 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 seuraavat: 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	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		<i>Candida</i> -infektio, sieni-infektio	Bakteeri-infektio, ihon kandidiaasi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Umpieritys			Kilpirauhasen liikatoiminta	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Ylähengitystieinfektio	Nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, makuaisin muutokset	Vatsan pingotus, ilmavaivat, hengityksen haju, ruoansulatushäiriöt	Pseudomembranoottinen koliitti* (ks. kohta 4.4), maha-suolikanavan vaivat
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina (ei annostelupaikassa), ihottuma	Nokkosihottuma, punoitus, makulopapulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsatie tulehdus, 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	<i>Trichomonas</i> -vulvovaginiitti, emätintulehdus, kipu lantion alueella, endometriooosi	
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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klindamysiinin yliannostuksesta ei ole raportoitu. Emättimeen annostellusta emätinermulsiovoiteesta 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 infektoihin, 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 resistentistä organismeista (FinRes-suositukset):
Herkkä (S) $\leq 0,5$ mg/l
Resistentti (R) $\geq 4,0$ mg/l

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

Herkkyyys

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 infektioityypeissä 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 herkkyuden testaamiseen. Sekä EUCAST että CLSI ovat lisäksi julkaisseet gramnegatiivisten ja grampositiivisten anaerobien klindamysiiniherkkyttä 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
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3 %
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,1 %

Kliininen teho

Eräässä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin Dalacin 2 % emätinemuksiovoidetta 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 % emätinemuksiovoidetta seitsemän päivän ajan annoksella 100 mg klindamysiiniä (klindamysiinifosfaattina) eli 5 g emätinemuksiovoidetta 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 % emätinemuksiovoidetta 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 % emätinemuksiovoiteella 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-emätinemuksiovoiteen 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 suolakihalkioita. 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 (E1520)
Steariinihappo
Setostearyylialkoholi
Setyyliipalmiitaatti
Parafiini, nestemäinen
Bentsyylialkoholi (E1519)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Fysikaalisia yhteensopimattomuuksia ei tunneta.

6.3 Kesto aika

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

29.6.2021