

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalacin 100 mg emätinpuikot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klindamysiinifosfaatti vastaten 100 mg klindamysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko.

Puolikiinteä, valkoinen tai luonnonvalkoinen emätinpuikko.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dalacin-emätinpuikko on tarkoitettu bakteerivaginoosin hoitoon (kutsuttu aiemmin *Haemophilus*-vaginiitiksi, *Gardnerella*-vaginiitiksi, epäspesifiseksi vaginiitiksi, *Corynebacterium*-vaginiitiksi tai anaerobiseksi vaginoosiksi).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi emätinpuikko emättimeen nukkumaan mentäessä kolmen vuorokauden ajan (ks. kohta 6.6).

Ikäkkäät potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Dalacin asetetaan emättimeen (ks. kohta 6.6).

Lääkärin on otettava huomioon viralliset suositukset antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, linkomysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dalacin on vasta-aiheinen myös henkilöille, joilla on aikaisemmin ollut antibioottihoitoon liittynyt koliitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Dalacin-hoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen on mahdollisesti tarpeen tutkia muut mahdolliset infektiot, mukaan lukien *Trichomonas vaginalis*-, *Candida albicans*-, *Chlamydia trachomatis*- ja gonokokki-infektiot, sopivin laboratoriotutkimuksin.

Dalacin-valmisteen käyttö saattaa lisätä sille resistenttien mikrobin, etenkin hiivasienten, liikakasvua.

Mikrobilääkehoidon aikana tai sen jälkeen voi esiintyä pseudomembranoottiseen koliittiin viittaavia oireita (ks. kohta 4.8). Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu esiintyneen lähes kaikkien antibakteeristen lääkkeiden käytön yhteydessä, klindamysiini mukaan lukien, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä mahdollisuus otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia antibakteeristen lääkkeiden annon jälkeen. Keskipainoiset tapaukset voivat parantua, kun lääkitys lopetetaan.

Klindamysiinihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee pseudomembranoottinen ripuli. Potilaalle on määrättävä sopiva bakteerilääkehoito. Peristaltiikkaa estävien lääkkeiden anto on tässä tilanteessa vasta-aiheista.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Dalacin 100 mg emätinpuikkoja potilaalle, jolla on tulehduksellinen suolistosairaus, kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti.

Yhdyntää ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana, kuten ei minkään emätininfektion aikana. Lateksikondomit ja pessaarit voivat haurastua, jos ne altistuvat Dalacin-emätinpuikoissa käytetylle valmistepohjalle (ks. kohta 6.2). Tällaisten tuotteiden käyttö ei ole suositeltavaa 72 tuntiin Dalacin-emätinpuikkohoidon jälkeen, koska niiden ehkäisyteho tai suoja sukupuolitauteja vastaan voi olla heikentynyt.

Muiden emättimessä käytettävien valmisteiden (kuten tamponien ja emätinhuuhtelunesteiden) käyttöä ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana.

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa seuraavien väestöryhmien hoidossa ei ole tutkittu: raskaana olevat naiset, imettävät naiset, maksan vajaatoimintapotilaat, immuunirajoitteiset potilaat ja koliittipotilaat.

Pediatriset potilaat

Dalacin-emätinpuikkojen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoja Dalacin-emätinpuikkojen ja muiden emätinlääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole saatavana.

Systeemisellä klindamysiinifosfaatilla 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. kohdat 4.9 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Dalacin-valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, koska lääkkeen käytöstä tämän raskauden vaiheen aikana ei ole tehty riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

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

Dalacin-valmistetta voidaan käyttää raskaana olevien naisten hoidossa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos se on selkeästi tarpeen. Raskauden aikana emätinpuikko suositellaan asetettavan paikalleen sormin.

Imetys

Emättimeen annostellun klindamysiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Emättimeen annosteltua klindamysiiniä käytetään paljon pienemmillä annoksilla kuin annettaessa klindamysiiniä systeemisesti ja noin 30 % (vaihteluväli: 6 % - 70 %) siitä imeytyy systeemisesti. Systeemisesti annetun klindamysiinin pitoisuuksien ihmisen rintamaidossa on raportoitu vaihdelleen välillä < 0,5–3,8 mikrog/ml.

Jos imettävälle äidille annetaan klindamysiiniä systeemisesti, rintaruokitulla imeväisellä voi olla riski saada mahasuolikanavan flooraan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten ripulia tai verisiä ulosteita) tai ihottumaa. Dalacin-emätinpuikkojen käyttöä imettävälle äidille voidaan harkita, jos äidille koituvat hyödyt ovat selvästi lapselle koituvia haittoja suuremmat.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dalacin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Klindamysiinemätinpuikkojen turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet raskaana. Esiintymistiheydet ilmoitettiin seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$).

| Elinjärjestelmä | Yleinen $\geq 1/100$ - $< 1/10$ | Melko yleinen $\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$ |
|--|--|--|
| Infektiot | Sieni-infektio, kandidiaasi-infektio | |
| Hermosto | Päänsärky | |
| Ruoansulatuselimistö | Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi | Oksentelu |
| Iho ja ihonalainen kudokset | Kutina (muualla kuin käyttökohdassa) | Ihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Kylkikipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Pyelonefriitti, dysuria |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginaalinen kipu, vulvovaginaaliset häiriöt | Emätintulehdus, emätinvuoto, kuukautishäiriöt |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Kipu antopaikassa, kutina (paikallisesti käyttökohdassa), paikallistunut turvotus, kipu, |

| | | |
|--|--|-------|
| | | kuume |
|--|--|-------|

Pseudomembranoottinen koliitti on bakteerilääkkeiden luokkavaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostuksista ei ole ilmoitettu Dalacin-emätinpuikkohoidon yhteydessä.

Emättimeen annosteltu Dalacin-valmisteen sisältämä klindamysiinifosfaatti voi imeytyä elimistöön määrinä, jotka vaikuttavat systeemisesti.

Yliannostustapauksissa hoito on yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

Valmisteen nauttiminen vahingossa suun kautta saattaa aiheuttaa samantyyppisiä vaikutuksia kuin mitä suun kautta annettava klindamysiini aiheuttaa terapeuttisina pitoisuuksina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mikrobilääkkeet ja antiseptit, lukuun ottamatta yhdistelmävalmisteita kortikosteroidien kanssa, antibiootit **ATC-koodi:** G01AA10

Vaikutusmekanismi

Klindamysiini on linkosamidiryhmän antibiootti, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä bakteerien ribosomitasonilla. Se sitoutuu ensisijaisesti bakteeriribosomien 50S-alayksikköön ja vaikuttaa translaatioprosessiin. Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, se hydrolysoituu *in vivo* nopeasti antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi.

Useimpien proteiinisynteesin estäjien tavoin klindamysiini on pääasiassa bakteriostaattinen ja sen teho on suhteessa siihen, kuinka kauan vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy suurempana kuin infektoivan mikrobin MIC-arvo (pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus).

Klindamysiiniresistenssi johtuu useimmiten ribosomin kohdepaikan modifikaatiosta, tavallisesti RNA-emästen kemiallisesta modifikaatiosta tai RNA:n tai toisinaan proteiinien pistemutaatioista. Joillakin organismeilla ristiresistenssiä on osoitettu *in vitro* linkosamidien, makrolidien ja streptogramiini B:n välillä. Ristiresistenssiä on osoitettu klindamysiinin ja linkomysiinin välillä.

Herkkyyys *in vitro*

Klindamysiini on aktiivinen *in vitro* lähes kaikkien alla mainittujen mikrobien eri kantojen suhteen, joiden on ilmoitettu liittyvän bakteerivaginoosiin:

- *Bacteroides*-lajit

- *Gardnerella vaginalis*
- *Mobiluncus*-lajit
- *Mycoplasma hominis*
- *Peptostreptococcus*-lajit.

Standardimenetelmää bakteerivaginoosia mahdollisesti aiheuttavien mikrobien (*Gardnerella vaginalis* ja *Mobiluncus*-lajit) herkkyysmääritykselle ei ole määritetty. EUCAST on julkaissut klindamysiinin herkkyystulkintarajat gramnegatiivisille ja grampositiivisille anaeroobeille. Kliiniset isolaatit, jotka ovat testien mukaan herkkiä klindamysiinille ja resistenttejä erytromysiinille on testattava myös indusoituvan klindamysiiniresistenssin suhteen kiekkomenetelmällä. Tulkintarajojen tarkoitus on kuitenkin ohjata systeemistä eikä niinkään paikallista antibioottihoitoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Klindamysiinin systeemistä imeytymistä arvioitiin sen jälkeen, kun 11 tervettä vapaaehtoista naista oli käyttänyt klindamysiinifosfaattiemätinpuikkoja kolmen päivän ajan annoksella yksi emätinpuikko (100 mg klindamysiiniä) kerran vuorokaudessa. Noin 30 % annoksesta (vaihteluväli 6–70 %) oli imeytynyt systeemisesti kolmantena antopäivänä mitattuna keskimääräiseen pitoisuuspinta-alaan (AUC-arvo) perustuen. Systeeminen imeytyminen arvioitiin käyttämällä vertailuvalmisteena subterapeuttista 100 mg:n laskimonsisäistä klindamysiinifosfaattiannosta samoilla vapaaehtoisilla sekä 100 mg:n klindamysiinifosfaattiannosta emätinvoiteena. Keskimääräinen AUC-arvo emätinpuikkojen kolmannen antopäivän jälkeen oli 3,2 mikrog•h/ml (vaihteluväli 0,42–11 mikrog•h/ml). Emätinpuikkojen kolmantena antopäivänä havaittu C_{max} oli keskimäärin 0,27 mikrog/ml (vaihteluväli 0,03–0,67 mikrog/ml), ja se todettiin noin 5 tuntia annon jälkeen (vaihteluväli 1–10 tuntia). Sitä vastoin AUC-arvo ja C_{max} laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen olivat keskimäärin 11 mikrog•h/ml (vaihteluväli 5,1–26 mikrog•h/ml) ja 3,7 mikrog/ml (vaihteluväli 2,4–5,0 mikrog/ml). Keskimääräinen näennäinen eliminaation puoliintumisaika emätinpuikon annon jälkeen oli 11 tuntia (vaihteluväli 4–35 tuntia), ja imeytymisnopeuden ajatellaan rajoittavan sitä.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että systeeminen altistus klindamysiinille emätinpuikosta (AUC-arvon perusteella) oli keskimäärin kolme kertaa pienempi kuin altistus subterapeuttisesta 100 mg:n kerta-annoksesta laskimoon. Vertailukelpoiseen klindamysiinin emätinvoideannokseen suhteutettuna systeeminen imeytyminen emätinpuikosta oli noin seitsemän kertaa suurempi kuin emätinvoiteesta. Klindamysiinin emätinvoiteen osalta keskimääräiset arvot olivat: AUC 0,4 mikrog.h/ml (vaihteluväli 0,13–1,16 mikrog.h/ml) ja C_{max} 0,02 µg/ml (vaihteluväli 0,01–0,07 mikrog/ml). Klindamysiiniemätinpuikon suositellut päivä- ja kokonaisannokset ovat lisäksi paljon pienempiä kuin annokset, jotka ovat tavallisia suun kautta tai parenteraalisesti annettavalle klindamysiinihoidolle (emätinpuikoista saatu klindamysiiniannos 100 mg/vrk kolmen päivän ajan vastaa noin 30 mg imeytynyttä lääkeainetta päivässä, kun taas suun kautta tai parenteraalisesti annokset ovat 600–2 700 mg/vrk jopa 10 päivän ajan tai pidempään). Systeeminen kokonaisaltistus emätinpuikoista saatavalle klindamysiinille on huomattavasti pienempi kuin systeeminen altistus suun kautta otettavan klindamysiinihydrokloridin terapeuttisille annoksille (2–20 kertaa pienempi) ja parenteraalisen klindamysiinifosfaatin terapeuttisille annoksille (40–50 kertaa pienempi).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Emätinpuikot, jotka sisältävät 5 mg klindamysiinifosfaattia suspensoituna kovarasvaan (tyydyttyneiden rasvahappojen glyseridien seoksesta koostuvaan emätinpuikkojen valmistepohjaan), testattiin rottamallailla, jossa rotille oli tehty ovariektomia. Tulokset osoittivat, että valmiste aiheutti lievää emätinärästystä hoidon aikana, mutta ärsytys katosi nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu klindamysiinin karsinogeenisuutta. Rotalle tehty mikrotumatesti ja Amesin salmonella -reversiotesti olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä tutkittiin rotilla, joille annettiin klindamysiiniä suun kautta enintään 300 mg/kg/vrk (31 kertaa ihmisen altistus, mittaussyksikkö mg/m²). Hedelmällisyyteen tai parittelukykyyn kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Eläinten hedelmällisyystutkimuksia, joissa valmistetta olisi annettu emättimeen, ei ole tehty.

Rotilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin suun kautta, sekä rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin ihonalaisesti, havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta annoksilla, jotka aiheuttivat emolle toksisia vaikutuksia. Rotilla emokuolleisuutta ilmeni noin 400-kertaisella altistumismarginaalilla suhteessa potilaan altistumiseen. Kaneilla emotoksisuutta, mukaan lukien keskenmenot, ilmeni 50-kertaisella altistumismarginaalilla suhteessa potilaan altistumiseen. Alkion ja sikiön toksisuutta, mukaan lukien implantaation jälkeinen menetys ja heikentynyt elinkyky, ilmeni kaneilla 120-kertaisilla altistumismarginaaleilla. Klindamysiini ei ollut teratogeeninen kaneilla ja rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tietoa ei ole saatavilla samanaikaisesta käytöstä muiden emättimensisäisten tuotteiden kanssa. Lateksikondomien käyttöä ei suositella Dalacin-emätinpuikkohoidon aikana. Tietoa ei ole saatavilla Dalacin-emätinpuikkojen vaikutuksesta lateksipessaareihin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kotelossa on 3 emätinpuikkoa, jotka on yksittäin pakattu laminoituihin foliopusseihin (repäisy-pakkauksiin). Pakkauksia on saatavana joko muovisen asettimen kanssa tai ilman sitä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä tätä valmistetta, jos emätinpuikot sisältävä foliopussi on repeytynyt, avattu tai puutteellisesti suljettu.

Käyttö ilman asetinta:

- Poista emätinpuikko foliopussista.
- Asetu selinmakuulle ja vedä polvet kohti rintaa.

- Työnnä emätinpuikko keskisormen kärjellä niin syväälle emättimeen kuin mahdollista ilman, että se tuntuu epämukavalta.

Jos pakkauksessa on toimitettu asetin, potilas voi asettaa emätinpuikon asettimen avulla.

Käyttö asettimen kanssa:

- Kunkin Dalacin-emätinpuikkopakkauksen mukana toimitetaan muovinen asetin. Sen tarkoituksena on auttaa asettamaan emätinpuikko oikein emättimeen.
- Poista emätinpuikko foliopussista.
- Aseta emätinpuikon tasainen pää asettimen avoimeen päähän.
- Asetu selinmakuulle ja vedä polvet kohti rintaa.
- Tartu emättimeen varren uurretusta päästä ja työnnä asetin hellävaroen emättimeen niin pitkälle kuin mahdollista ilman, että se tuntuu epämukavalta.
- Paina mäntä hitaasti pohjaan, jolloin emätinpuikko liukuu emättimeen.
- Vedä asetin pois emättimestä.

Pese asetin jokaisen käytön jälkeen haalealla saippuavedellä ja kuivaa huolellisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.6.2019