

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dalacin, 100 mg vaginaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vaginaalsuposiit sisaldab klindamütsiinifosfaati koguses, mis vastab 100 mg klindamütsiinile.
INN. *Clindamycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaalsuposiit
Valkjad sileda pinnaga suposiidid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bakteriaalse vaginooosi ravi.

Märkus. Bakteriaalse vaginooosi näidustus hõlmab selliseid varasemaid diagnoose nagu *Haemophilus*'e poolt põhjustatud vaginiit, *Gardnerella* poolt põhjustatud vaginiit, mittespetsiifiline vaginiit, *Corynebacterium*'i poolt põhjustatud vaginiit või anaeroobne vaginooos).
Antimikroobsete ravimite määramisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

Tähelepanu! Näidustust peab kinnitama bakteriaalse vaginooosi kliiniline diagnoos, mille aluseks on tavaliselt homogeenne vaginaalne voolus, mille (a) pH on üle 4,5, mis (b) levitab amiinide "kalalõhna", kui teda segatakse 10% KOH lahusega ning (c) sisaldab mikroskoopilisel uurimisel clue-rakke. Gram'i järgi värvitud preparaadis esinevad muutused, mis kinnitavad bakteriaalse vaginooosi diagnoosi on järgmised: (a) laktobatsillide arvu märkimisväärne langus või nende puudumine, (b) *Gardnerella* morfoloogiaga mikroorganismide domineerimine ning (c) leukotsüütide puudumine või nende vähene esindatus.

Väljastada tuleb teiste tavaliste vulvovaginiitide tekitajate olemasolu, nagu näiteks *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Candida albicans* ja *Herpes simplex* viirus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus on üks Dalacin vaginaalsuposiit üks kord ööpäevas intravaginaalselt öhtul enne magamaminekut kolmel järjestikusel päeval (vt lõik 6.6).

Lapsed:

Puuduvad andmed Dalacin vaginaalsuposiitide kasutamise kohta alla 16-aastastel patsientidel.

Eakad:

Puuduvad andmed Dalacin vaginaalsuposiitide kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel:

Puuduvad andmed Dalacin vaginaalsuposiitide kasutamise kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Klindamütsiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkus klindamütsiini, linkomütsiini või tahke rasva suhtes (suposiitalus, mis koosneb küllastunud rasvhapete glütseriidide segust).

Klindamütsiin on vastunäidustatud isikutele, kelle anamneesis on antibiootikumidest tingitud koliit.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne klindamütsiiniga ravi alustamist või pärast seda võib vajalik olla teiste infektsioonide (muu hulgas *Trichomonas vaginalis*, *Candida albican*, *Chlamydia trachomati* ja gonokokkinfektsioonid) uurimine vastavate laborianalüüsidega.

Klindamütsiini kasutamine võib põhjustada ravimile mittetundlike mikroorganismide, eriti pärmseente liigset vohamist.

Antimikrobiaalse ravi ajal või pärast seda võivad tekkida pseudomembranoossele koliidile viitavad sümptomid (vt lõik 4.8). Pseudomembranoosel koliidil on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete (muu hulgas ka klindamütsiini) korral ning selle raskusaste võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni. Seda tuleb arvesse võtta nende patsientide puhul, kellel esineb pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist kõhulahtisust. Mõõduka raskusastme korral võib seisund paraneda pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Pseudomembranoosse kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi klindamütsiiniga lõpetada. Määrata tuleb sobiv antibakteriaalne ravi. Sellises olukorras on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Ettevaatlik tuleb olla klindamütsiini määramisel patsientidele, kellel on põletikuline soolehaigus, näiteks Crohni tõbi või haavandiline koliit.

Nagu kõigi vaginaalsete infektsioonide puhul, ei ole seksuaalvahekord klindamütsiini sisaldavate vaginaalsuposiitidega soovitatav. Latekskondoomid ja diafragmad võivad kokkupuutel klindamütsiini sisaldavates vaginaalsuposiitides kasutatava suposiidialusega muutuda hapramaks. Selliste toodete kasutamine 72 tunni jooksul pärast klindamütsiini sisaldavate vaginaalsuposiitide manustamist ei ole soovitatav, sest selline kasutamine võib seostuda vähenenud rasestumisvastase tõhususega või alanenud kaitsega sugulisel teel levivate haiguste eest.

Klindamütsiini sisaldavate vaginaalsuposiitidega ravi ajal ei ole muude vaginaalsete toodete (näiteks tampoonide ja tupeloputusseadmete) kasutamine soovitatav.

Klindamütsiini sisaldavate vaginaalsuposiitidega ei ole ohutuse ja efektiivsuse uuringuid läbi viidud järgmiste populatsioonidega: rasedad, imetavad naised, maksafunktsiooni häire, immuunpuudulikkuse või koliidiga patsiendid.

Lapsed

Ravimi kasutamise efektiivsust ja ohutust ei ole lastel uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad andmed klindamütsiini samaaegse kasutamise kohta teiste vaginaalsete ravimitega.

Süsteemsel klindamütsiinil on neuromuskulaarset ülekannet blokeerivaid omadusi, mistõttu võib tugevneda teiste neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite toime. Seetõttu peavad need patsiendid kasutama klindamütsiini ettevaatusega (vt lõik 4.9).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klindamütsiini kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril, sest puuduvad esimese trimestri ajal rasedatega läbiviidud piisavad ja hästi kontrollitud uuringud.

Kliinilistes uuringutes ei ole klindamütsiini sisaldavate vaginaalsete preparaatide intravaginaalne kasutamine rasedatel teise trimestri ajal ning klindamütsiinfosfaadi süsteemne kasutamine teise ja kolmanda trimestri ajal seostunud kaasasündinud väärarenditega.

Klindamütsiini võib kasutada rasedate ravis, kui see on raseduse teisel ja kolmandal trimestril vältimatult vajalik. Raseduse ajal on soovitatav asetada vaginaalsuposiit tuppe käsitsi.

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuuringud, kus kasutati klindamütsiini suukaudseid ja parenteraalseid annuseid vahemikus 100... 600 mg kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas, ei ole näidanud klindamütsiini kahjulikku toimet lootele. Ühe hiireliini korral täheldati suulaelõhet ravi saanud liikide loodetel. Sellist toimet ei esinenud teiste hiireliinidevõi muude liikide korral, ning seetõttu peetakse seda liinispetsiifiliseks toimeks. Klindamütsiini kliiniline annus selle manustamisel klindamütsiini vaginaalsuposiitidena on mg/m² alusel 22,5 korda väiksem kui loomkatsetes täheldatud minimaalne ekspositsioon, mis oli seotud kahjulike toimetega.

Loomadega läbiviidavad reproduktiivsusuuringud ei võimalda alati prognoosida toimet inimestele.

Imetamine

Vaginaalselt manustatud klindamütsiinist imendub süsteemselts umbes 30%. Ei ole teada, kui suur kogus sellest eritub inimese rinnapiima. Suu kaudu ja parenteraalselt manustatud klindamütsiin eritub inimese rinnapiima kuni 3,8 µg/ml, mis võib põhjustada rinnaga toidetaval imikul kõhulahtisust, verd roojas või löövet. Vaginaalsete oovulite kasutamisel on kõrvaltoimete teke ebatõenäoline.

Fertiilsus

Rottide ja küülikutega läbiviidud uuringutes suukaudse klindamütsiiniga ei täheldatud toimet fertiilsusele või paaritumisvõimele. Loomadega tehtavaid reproduktiivsusuuringuid ei ole vaginaalsete preparaatidega läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klindamütsiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Klindamütsiin vaginaalsuposiitide 3-päevase annustamisskeemi ohutust on hinnatud mitterasedatel patsientidel kliinilistes uuringutes. Tabelis 1 on toodud nendes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed, mida peeti raviga seotuks. Sagedustest on teatatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1

| Organsüsteemi klass | Sage ≥ 1/100 kuni <1/10 | Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni <1/100 |
|---|---|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Seeninfektsioon, <i>Candida</i> infektsioon | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus | Oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus (mujal kui manustamiskohas) | Lööve |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Küljevalu |
| Neerude ja kuseteede häired | | Püelonefriit, düsuuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Vulvovaginaalne kandidiaas, vulvovaginaalne valu, häire | Vaginaalinfektsioon, eritis tupest, menstruaaltsükli häire |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Manustamiskoha valu, sügelus, (manustamiskohas) lokaalne turse, valu, pürektsia |

Pseudomembranoosne koliit on antibakteriaalsetele ainetele omane kõrvaltoime

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klindamütsiini üleannustamise juhtumite kohta pole teateid. Vaginaalsuposiitides sisalduv klindamütsiinfosfaat võib vaginaalse manustamise korral imenduda koguses, mis põhjustab süsteemseid toimeid.

Üleannustamise korral tuleb vajadusel kasutusele võtta üldised sümptomaatilised ja toetavad ravimeetmed.

Juhuslik allaneelamine võib põhjustada toimeid, mis on võrreldavad suukaudse klindamütsiini terapeutiliste kontsentratsioonidega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Günekoloogias kasutatavad infektsioonivastased ained ja antiseptikumid; antibiootikumid; ATC-kood: G01AA10

Toimemehhanism: Klindamütsiin on linkosamiidi antibiootikum, mis takistab bakteri valgusünteesi ribosomaalsel tasemel. Antibiootikum seondub eelistatult 50S-ribosoomi alaühikule ja mõjutab translatsiooni protsessi. Kuigi klindamütsiinfosfaat on *in vitro* inaktiivne, muudab kiire *in vivo* hüdroolüüs selle antibakteriaalselt aktiivseks klindamütsiiniks.

Klindamütsiin on sarnaselt enamikuga valgusünteesi inhibiitoritest valdavalt bakteriostaatiline ning ravimi efektiivsust seostatakse ajaperioodiga, mil toimeaine kontsentratsioon püsib suuremana kui nakkustekitaja MIK.

Resistentsust klindamütsiinile põhjustab kõige sagedamini ribosoomi sihtkoha modifitseerimine, üldjuhul RNA aluste keemilise modifitseerimise või RNA, aga mõnikord ka valkude punktmutatsioonide vahendusel. Ristresistentsust on esinenud *in vitro* linkosamiidide, makroliidide ja mõnes organismis streptogramiin B-de vahel. Klindamütsiini ja linkomütsiini vahel on leitud ristresistentsust.

Klindamütsiin on *in vitro* tingimustes aktiivne enamiku järgnevate bakteriaalsete vaginooosidega seotud mikroorganismide tüvede suhtes:

- *Bacteroides spp.*,
- *Gardnerella vaginalis*,
- *Mobiluncus spp.*,
- *Mycoplasma hominis*,
- *Peptostreptococcus spp.*

Kõik need mikroorganismid on klindamütsiini suhtes tundlikud, mida näitavad nende MIK₉₀ kontsentratsioonid (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, mis inhibeerib 90% vastava liigi bakteritüvedest). Geograafilistest ega ajalistest erinevustest ei ole teatatud.

Bakteriaalset vaginooosi põhjustavate tupebakterite tundlikkus klindamütsiini suhtes

| Mikroorganism | MIK ₅₀ | MIK ₉₀ | Tundlike tüvede % |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Bacteroides bivius</i> | < 0,015 | 0,031 | 100 |
| <i>Bacteroides disiens</i> | 1,0 | 2,0 | 100 |
| <i>Bacteroides melaninogenicus</i> | < 0,015 | 0,031 | 100 |
| <i>Bacteroides asaccharolyticus</i> | < 0,015 | < 0,015 | 100 |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 0,03 | 0,25 | 100 |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> | < 0,015 | 0,25 | 100 |
| <i>Mobiluncus curtisii</i> | 0,125 | 0,125 | 92 |
| <i>Mobiluncus mulieris</i> | 0,03 | 0,06 | 100 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 0,125 | 0,5 | 100 |

Bakteriaalse vaginooosi diagnoosimiseks ja ravivalikute tegemiseks ei tehta regulaarselt bakterikultuuride ega tundlikkuse analüüse. Bakteriaalse vaginooosi potentsiaalsete patogeenide (*Gardnerella vaginalis* ja *Mobiluncus spp.*) tundlikkuse analüüsimise standardmeetodeid ei ole kindlaks määratud. Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut (CLSI) on kirjeldanud *Bacteroides spp.* ja grampositiivsete anaeroobsete kokkide ning samuti *Mycoplasma spp.* suhtes tundlikkuse määramise meetodeid ning nii EUCAST kui ka CLSI on avaldanud klindamütsiini tundlikkuse piirväärtused gramnegatiivsete ja grampositiivsete anaeroobide suhtes.

Kliinilisi isolaate, mis on analüüside põhjal klindamütsiini suhtes tundlikud ja erütromütsiinile resistentsed, tuleb D-tsooni analüüsi abil kontrollida ka indutseeritava resistentsuse osas klindamütsiinile. Samas on piirväärtused ette nähtud pigem süsteemse kui paikse antibiootilise ravi suunamiseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klindamütsiini süsteemset imendumist hinnati pärast ühe klindamütsiininfosfaati sisaldava vaginaalsuposiidi manustamist üks kord päevas üheteistkümnemele vabatahtlikule naisele 3 päeva jooksul. Süsteemsesse ringesse imendus ligikaudu 30% (6...70%) manustatud annusest 3 päeva pärast annustamist määratud joonealuse pindala (AUC) kohaselt. Süsteemse imendumise hindamisel kasuti

võrdlusena samadel vabatahtlikel subterapeutilist klindamütsiinfosfaadi intravenooset annust (100 mg) ja ka 100 mg klindamütsiinfosfaadi vaginaalset kreemi. Pärast 3 päeva kestnud suposiitide manustamist oli keskmine AUC 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (0,42...11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$). Kolmandal päeval pärast suposiitide manustamist määratud C_{max} oli keskmiselt 0,27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,03...0,67 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ning see määrati umbes 5 (1...10) tundi pärast annustamist. Pärast ühekordset intravenooset annust olid keskmine AUC ja C_{max} vastavalt 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (5,1...26 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ja 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2,4...5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Pärast suposiidi manustamist oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg 11 (4...35) tundi ja arvatavalt piiras seda imendumise kiirus.

Uuringust saadud tulemused näitasid, et suposiitide kasutamisel oli klindamütsiini süsteemne ekspositsioon (AUC väärtuse põhjal) keskmiselt kolm korda väiksem võrreldes klindamütsiini ühekordse subterapeutilise annuse (100 mg) intravenoosse manustamisega. Võrreldes klindamütsiini vaginaalkreemi sarnase annusega oli klindamütsiini süsteemne imendumine vaginaalsuposiidi manustamise järel umbes 7 korda suurem kui vaginaalkreemi annustamise järel ning kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) keskmised väärtused klindamütsiini vaginaalkreemi manustamise järel olid vastavalt 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (kõikumine 0,13...1,16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ja 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (kõikumine 0,01...0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Lisaks on intravaginaalsete klindamütsiini sisaldavate suposiitide soovituslikud päevased ja koguannused oluliselt väiksemad võrreldes suukaudselt ja parenteraalselt manustatava klindamütsiini annusega (100 mg klindamütsiini päevas 3 päeva jooksul ehk ligikaudu 30 mg suposiidist imendunud ravimit päevas võrreldes 600...2700 mg päevas kuni 10 päeva jooksul suukaudselt või parenteraalselt). Klindamütsiini sisaldavate vaginaalsuposiitide kasutamisel esinev süsteemne ekspositsioon on oluliselt väiksem kui suukaudselt manustatava klindamütsiinhüdrokloriidi või parenteraalselt manustatava klindamütsiinfosfaadi terapeutilisest annusest saadav ekspositsioon (vastavalt 2...20 korda või 40...50 korda väiksem).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

Tahkesse rasva (suposiidialus, mis sisaldab küllastunud rasvhapete glütseriidide segu) suspendeeritud klindamütsiinfosfaadi (5 mg) suposiite testiti eemaldatud munasarjadega roti katsemudelil. Uuringu tulemused näitasid, et ravimvorm kutsus esile kerge tupeärrituse, mis ravi lõpetamisel kiiresti möödus.

Kartsinogeensus/mutagenees

Pikaaegseid uuringuid klindamütsiini kartsinogeensusu hindamiseks ei ole katseloomadel läbi viidud. Rottidel läbi viidud mikronukleuse ja Ames'i genotoksilisuse testid olid negatiivsed.

Reproduktsioonitoksilisus

Viljakusuuringus rottidel, kellele manustati suukaudselt klindamütsiini annuses kuni 300 mg/kg ööpäevas (29 korda suurem annus kui ekspositsioon inimesel mg/m^2 alusel), ei täheldatud toimeid viljakusele või paaritumisvõimele.

Rottidega läbiviidud uuringud, kus hinnati suukaudse preparaadi toimet embrüo/loote arengule, ning rottide ja küülikutega tehtud uuringud, kus hinnati subkutaanse preparaadi toimet embrüo/loote arengule, ei täheldatud mingit arengutoksilisust, välja arvatud annuste korral, mis omasid toksilist toimet emasloomale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tahke rasv (Witepsol H-32).

6.2 Sobimatus

Puuduvad andmed teiste tupe kaudu manustatavate ravimite kasutamise kohta samal ajal koos Dalacin vaginaalsuposiitidega.

Ravi ajal Dalacin vaginaalsuposiitidega ei ole soovitatav kasutada latekskondooime. Andmed Dalacin vaginaalsuposiitide toime kohta latekspessaaridele puuduvad (vt lõik 4.4).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karp sisaldab kolme vaginaalsuposiiti, mis on igaüks eraldi pakendatud lamineeritud fooliumist kotikesse (blistrisse).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaginaalsuposiidi sisestamine tuppe:

- eemaldada vaginaalsuposiit fooliumist;
- heita selili, tõmmates põlved vastu rinda;
- lükata vaginaalsuposiit keskmise sõrme abil tuppe nii kaugele kui võimalik, ilma et tekiks ebamugavustunnet.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

352101

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. juuni 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. juuni 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2021