

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DALACIN T, 10 mg/ml nahalahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 10 mg klindamütsiini (klindamütsiininfosfaadina).

INN. *Clindamycinum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml lahust sisaldab 50 mg propüleenglükooli.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nahalahus.

Selge, värvitu iseloomuliku isopropüülalkoholi lõhnaga lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Papulopustuloosse akne paikne ravi.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dalacin T nahalahus kantakse nahale kaks korda ööpäevas. Ravimit ei ole vaja masseerida naha sisse ning samuti ei ole vajalik kasutada oklusioonsidet.

Kasutamishüendus. Ravim on ette nähtud paikseks kasutamiseks.

Manustamisviis: kutaanne.

4.3 Vastunäidustused

Paikne klindamütsiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus klindamütsiini või linkomütsiini või lõigus 6.1 loetletud ravimi mis tahes abiaine suhtes.

Klindamütsiini paikne kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb anamneesis antibiootikumravist tingitud koliiti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Klindamütsiini suukaudsete ja parenteraalsete ravimvormide kasutamisel on nagu enamiku teiste antibiootikumide puhul täheldatud tõsist kõhulahtisust ja pseudomembranooset koliiti (vt lõik 4.8). Klindamütsiini paikselt kasutamisel imendub antibiootikum naha pinnalt.

Klindamütsiini paiksel kasutamisel on harva teatud kõhulahtisusest ja koliidist. Seetõttu peab arst olema tähelepanelik antibiootikumidest põhjustatud võimaliku kõhulahtisuse ja koliidi tekke suhtes. Kui tekib märkimisväärne või pikaajaline kõhulahtisus, tuleb preparaadi manustamine katkestada ja kasutada vastavaid diagnostilisi protseduure ja asjakohast ravi.

Kõhulahtisust, koliiti ja pseudomembranooset koliiti on täheldatud klindamütsiini oraalse ja parenteraalse ravi alguses kuni mõned nädalad pärast ravi lõppu.

Dalacin T nahalahus sisaldab alkoholi ning võib seetõttu põhjustada silmade, limaskestade või marrastunud naha põletustunnet ja ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemselt manustatud klindamütsiinil esineb neuromuskulaarset ülekannet blokeerivaid omadusi, see võib aga tugevdada teiste neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite toimet. Seetõttu peavad selliseid ravimeid tarvitavad patsiendid kasutama klindamütsiini ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktiivse toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel klindamütsiini suukaudse ja parenteraalse manustamisega ei ole näidanud viljakuse vähenemist ega kahjulikke toimeid lootele, välja arvatud emasloomale toksilistes annustes. Katseloomadega läbiviidavad reproduktiivsusuuringud ei võimalda alati prognoosida toimet inimestele.

Rasedatega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei seostatud klindamütsiini süsteemset manustamist teisel ja kolmandal trimestril kaasasündinud häirete sagenemisega.

Klindamütsiini võib kasutada raseduse esimesel trimestril üksnes äärmise vajaduse korral. Kasutamise kohta rasedatel raseduse esimesel trimestril ei ole usaldusväärseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Imetamine

Ei ole teada, kui suures koguses paiksel manustatud klindamütsiin eritub inimese rinnapiima. Suu kaudu ja parenteraalselt manustatud klindamütsiin eritub inimese rinnapiima koguses (<0,5...3,8 mikrogramm/ml), mis võib põhjustada rinnaga toidetaval imikul kõhulahtisust, verd roojas või löövet. Nahalahust võib rinnaga toitmise ajal kasutada, kuid kõrvaltoimete riski vähendamiseks imikul tuleb vältida manustamist rinnanibudele.

Fertiilsus

Viljakusuuringutes, milles rotte raviti suukaudse klindamütsiiniga, ei täheldatud kahjulikku mõju fertiilsusele ega paaritumisvõimele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemide klasside ja esinemissageduste alusel. Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed on esitatud kaldkirjas. Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata)
Infektsioonid ja infestatsioonid				<i>Follikuliit</i>
Silma kahjustused				<i>Silmavalu</i>
Seedetrakti häired			Seedetrakti häired	<i>Kõhuvalu, pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4)</i>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kuiv nahk, nahaärritus, urtikaaria	Seborröa		<i>Kontaktdermatiit</i>

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Paikselt manustatud klindamütsiin võib imenduda piisavalt suures koguses, et avaldada süsteemseid toimeid.

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavapärast sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Infektsioonivastased ained akne raviks; ATC-kood: D10AF01.

Klindamütsiininfosfaat on klindamütsiini, ehk 7-(S)-klorolinkomütsiini (poolsünteetilise antibiootikumi) ester. *In-vitro* on näidatud, et klindamütsiin toimib *Propionibacterium acnes*'e tüvedesse. Sellega saab seletada tema kasutatavust akne ravis.

Klindamütsiinil ei ole seentevastast toimet.

Toimemehhanism

Klindamütsiin on linkosamiidi antibiootikum, mis takistab bakterite valgusünteesi. See seondub 50S-ribosoomi alaühikule ja mõjutab nii ribosoomide ülesehitust kui ka translatsiooniprotsessi. Vaatamata sellele, et klindamütsiininfosfaat on *in vitro* inaktiivne, tekib *in vivo* hüdrolyüüsi tulemusel sellest kiiresti antibakteriaalse toimega klindamütsiin.

Klindamütsiinil on *in vitro* järgmiste organismide isolaatide vastane toime.

Anaeroobsed grampositiivsed spore mittemoodustavad batsillid, sealhulgas: *Propionibacterium acnes*.

Farmakodünaamilised toimed

Efektiivsus oleneb ajaperioodist, mille jooksul ravimisisaldus on suurem kui patogeeni minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) (%T/MIK).

Resistentsus

Propionibacterium acnes'e resistentsus klindamütsiinile võib olla tingitud mutatsioonidest rRNA antibiootikumide seondumiskohtades või 50S-ribosoomi alaühiku 23S RNAs paiknevate spetsiifiliste

nukleotiidide metülatsioonist. Nende muutuste põhjal saab kindlaks määrata ristresistentsuse makroliididele ja streptogramiin B-le (MLSB fenotüüp). Makroliididele resistentseid isolaate tuleb kontrollida indutseeritava resistentsuse suhtes klindamütsiinile, kasutades D-tsooni analüüsi.

Ristuvat resistentsust on näidatud klindamütsiini ja linkomütsiini vahel.

Omandatud resistentsuse levimus võib valitud liikide lõikes erineda nii geograafiliselt kui ka aja jooksul, mistõttu on soovitatav leida kohalikku teavet resistentsuse kohta, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Juhul kui resistentsuse lokaalne levimus on selline, et ravimi kasutamine on vähemalt teatud tüüpi infektsioonide korral küsitav, tuleb vajadusel pöörduda spetsialistide poole. Mikrobioloogiline diagnoos, kus kinnitatakse nii patogeen kui ka selle tundlikkus klindamütsiini suhtes, on soovitatav eelkõige raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral.

Resistentsuse määramisel lähtutakse üldjuhul süsteemselt manustatud antibiootikumidele EUCASTi kehtestatud tundlikkuse tõlgendamise kriteeriumitest (piirväärtused). Paikselt manustatava klindamütsiini korral võivad need piirväärtused olla vähem asjakohased. Ehkki klindamütsiini ei ole konkreetselt nimetatud, on EUCAST soovitanud paikselt manustatavate antimikroobsete ravimite puhul lähtuda resistentsuse määramisel pigem epidemioloogilistest läviväärtustest (ECOFFS) kui süsteemse manustamise põhjal kindlaks tehtud kliinilistest piirväärtustest. Samas ei ole EUCAST *P. acnes*'e kohta MIK-jaotust ega ECOFFSi näitajaid avaldanud. Aknega patsientide kliiniliste tulemuste ning klindamütsiini *P. acnes*'e isolaatide MIK-väärtuste vahelise korrelatsiooni põhjal peetakse paikselt manustatud klindamütsiinile tundlikuks kontsentratsioone kuni 256 mg/l.

Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut on avaldanud piiratud arvu (58) *P. acnes*'e unikaalsete kliiniliste isolaatide MIK-väärtuste vahemikud; andmed koguti aastatel 2010...2012 Ameerika Ühendriikide haiglates ning 91% neist isolaatidest olid klindamütsiini suhtes tundlikud (MIK \leq 8 mg/l). Belgias läbi viidud anaeroobsete bakterite vaatlusuuringus (2011...2012) uuriti 22 *P. acnes*'e isolaati; 95,5% olid klindamütsiini suhtes tundlikud. Varem Euroopas läbi viidud vaatlusuuringus, kus uuriti 304 *P. acnes*'e isolaati, oli klindamütsiinile resistentsuse määr 15%. Samas kasutati uuringus piirväärtusena kontsentratsiooni 0,12 mg/l. Hetkel kehtiva piirväärtuse (4 mg/l) kasutamisel resistentseid isolaate ei olnud.

Piirväärtused

EUCASTi piirväärtused grampositiivsetele anaeroobidele on loetletud allpool. Need piirväärtused lähtuvad kasutamisest süsteemsete infektsioonide ravis.

EUCASTi piirväärtused süsteemselt manustatud klindamütsiinile

Patogeen	Tundlik	Resistentne
Grampositiivsed anaeroobid (v.a <i>Clostridium difficile</i>)	\leq 4 mg/l	$>$ 4 mg/l

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast klindamütsiinifosfaadi korduvat paikset kasutamist kontsentratsioonides, mis vastavad 10 mg puhtale klindamütsiinile 1 ml isopropüülalkoholi ja vee lahuses, on klindamütsiini sisaldus seerumis väga väike (0...3 ng/ml) ja vähem kui 0,2% manustatud annusest on leitav uriinis klindamütsiinina.

Klindamütsiini on leitud aknega patsientide komedoonide ekstraktis. Pärast klindamütsiini paikse lahuse kasutamist 4 nädala jooksul oli antibiootikumi keskmine kontsentratsioon komedoonide ekstraktis 597 μ g/g komedoonimaterjali kohta (vahemik 0...1490). *In vitro* pärssis klindamütsiin kõiki testitud *Propionibacterium acnes*'e kultuure (MIK 0,4 μ g/ml). Vabade rasvhapete hulk naha pinnal vähenes pärast klindamütsiini paikset kasutamist ligikaudu 14%-lt 12%-le.

Eakad patsiendid

Klindamütsiini paikse manustamise kohta tehtud kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval arvul 65-aastasi ja vanemaid patsiente, et oleks võimalik hinnata, kas nad reageerivad teistmoodi kui nooremad täiskasvanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus.

Klindamütsiini kartsinogeense toime hindamiseks ei ole loomadega pikaajalisi katseid tehtud.

Mutageensus.

Genotoksilisuse testidest on tehtud mikrotuumade test ja Ames test *Salmonella* reversiooni kohta. Mõlemad testid olid negatiivsed.

Kahjulik toime fertiilsusele.

Rottidega tehtud katsetes ravimi toime kohta fertiilsusele, mille käigus ravimit manustati suu kaudu annuses kuni 300 mg/kg ööpäevas (arvestatuna mg/m² kohta on see 1,1 korda rohkem kui inimese ravis kasutatavad annused), ei leitud toimet fertiilsusele ega paaritumisele.

Suukaudse manustamisega embrüo ja loote arengu uuringutes rottidega ja subkutaanse manustamisega embrüo ja loote arengu uuringutes rottide ja küülikutega arengutoksilisust ei täheldatud, välja arvatud emasloomale toksilistes annustes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüleenglükool

Isopropüülalkohol

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Soolhape (pH korrigeerimiseks)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Dalacin T nahalahust ei ole soovitatav kasutada koos teiste toimeainete või abiainetega, kuna selle kohta on liiga vähe andmeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Plastikpudel: 2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml aplikaatoriga plastikpudel suletud polüpropüleenist korgiga.

Aplikaatori komplekt koosneb käsnaaplikaatorist ja polüpropüleenist korgist, mis on eraldi kotis. Kasutusvalmis pudelil asendab aplikaatori komplekt originaalkorki.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

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

239298.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. detsember 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. veebruar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019