

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clindavag, 100 mg, globulki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda globulka zawiera 100 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulka

Białawe do żółtawych globulki o półstałej konsystencji (o wymiarach około 21 mm x 13 mm).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Clindavag jest wskazany w leczeniu waginozy bakteryjnej (wcześniej określanej jako zapalenie pochwy wywołane przez bakterie z rodzaju *Haemophilus*, *Gardnerella* lub *Corynebacterium*; niespecyficzne zapalenie pochwy lub waginoza wywołana przez bakterie beztlenowe).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna globulka stosowana dopochwowo przed udaniem się na spoczynek nocny, przez 3 kolejne dni (patrz punkt 6.6).

##### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Stosowanie produktu leczniczego Clindavag nie zostało przebadane u pacjentek w wieku powyżej 65 lat.

##### *Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek*

Stosowanie produktu leczniczego Clindavag nie zostało przebadane u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Clindavag nie zostały określone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

##### Sposób podawania

Produkt leczniczy Clindavag należy stosować dopochwowo (patrz punkt 6.6.).

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, linkomycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Clindavag jest także przeciwwskazany do stosowania u pacjentek, u których w przeszłości po zastosowaniu antybiotyków wystąpiło zapalenie okrężnicy.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed lub po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Clindavag konieczne może być przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych w celu wykluczenia infekcji wywołanych przez *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* lub gonokoki.

Stosowanie produktu leczniczego Clindavag może być przyczyną namnażania drobnoustrojów niewrażliwych na klindamycynę, zwłaszcza drożdżaków.

Początek objawów sugerujących rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego może wystąpić podczas lub po leczeniu przeciwbakteryjnym (patrz punkt 4.8). Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego zgłaszano w przypadku prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klindamycyny, i może ono mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego też ważne jest, aby rozważyć taką możliwość u pacjentek, u których biegunka występuje po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W przypadkach o umiarkowanym nasileniu poprawa może nastąpić po przerwaniu stosowania produktu leczniczego.

W przypadku wystąpienia biegunki spowodowanej rzekomobłoniastym zapaleniem jelita, leczenie klindamycyną musi zostać przerwane. Należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. W tym przypadku przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy Clindavag pacjentkom z chorobą zapalną jelit, taką jak choroba Leśniewskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Podobnie jak w przypadku innych infekcji pochwy zaleca się, aby pacjentka nie współżyła płciowo podczas stosowania produktu leczniczego Clindavag. Prezerwatywy lateksowe i błony dopochwowe mogą ulec uszkodzeniu, jeśli poddane są działaniu składników podłoża produktu leczniczego Clindavag (patrz punkt 6.2). Nie zaleca się stosowania takich zabezpieczeń w ciągu 72 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego Clindavag, ponieważ może to spowodować osłabienie ich skuteczności w zapobieganiu ciąży lub ochronie przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Nie jest zalecane stosowanie innych produktów dopochwowych (takich jak tampony i irygatory dopochwowe) podczas leczenia produktem Clindavag.

Nie prowadzono badania bezpieczeństwa i skuteczności dotyczącego stosowania produktu leczniczego Clindavag w następujących grupach pacjentek: kobiety ciężarne, kobiety karmiące piersią, pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentki z niedoborami odporności, pacjentki z zapaleniem jelita grubego.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Clindavag u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Brak informacji na temat jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych dopochwowych z produktem leczniczym Clindavag.

Działanie systemowe fosforanu klindamycyny polega na blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, nasilając działanie leków o podobnym działaniu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klindamycyny z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.9 i 5.2).

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Clindavag podczas pierwszego trymestru ciąży, ponieważ brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentek w ciąży.

W badaniach klinicznych, stosowanie klindamycyny dopochwowo u kobiet w drugim trymestrze ciąży oraz stosowanie klindamycyny ogólnoustrojowo w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie było związane z wrodzonymi nieprawidłowościami.

Produkt leczniczy Clindavag może być stosowany w leczeniu pacjentek w ciąży w drugim i trzecim trymestrze tylko w przypadku wyraźnej konieczności. Kobietom w ciąży zaleca się wprowadzanie globulki, używając palca.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klindamycyna przenika do mleka matki po podaniu dopochwowym, ale stosowana jest w znacznie mniejszych dawkach niż klindamycyna stosowana ogólnoustrojowo, a około 30% (w zakresie od 6% do 70%) jest wchłaniane ogólnoustrojowo. Po podaniu ogólnoustrojowym klindamycyna była wykrywana w mleku matki karmiącej piersią w zakresach od <0,5 do 3,8 µg/ml.

Jeśli klindamycyna stosowana jest ogólnoustrojowo u matki karmiącej piersią, istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci zaburzeń flory bakteryjnej żołądka i jelit u niemowlęcia karmionego piersią, takich jak: biegunka, krew w kale lub wysypka. Można rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Clindavag u kobiety karmiącej piersią, jeśli spodziewane korzyści dla matki ze stosowania leku przewyższają ryzyko dla dziecka.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Clindavag nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania klindamycyny w postaci globulek oceniono w badaniach klinicznych prowadzonych u kobiet niebędących w ciąży.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jak poniżej:  
Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

Klasyfikacja wg organów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia grzybicze, zakażenia drożdżakami	

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha, biegunka, nudności	Wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Świąd (w miejscach innych niż miejsce podania)	Wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból w boku
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Odmiedniczkowe zapalenie nerek, bolesne oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Kandydoza sromu i pochwy, ból sromu i pochwy, zaburzenia sromu i pochwy	Infekcja pochwy, wydzielina z pochwy, zaburzenia miesiączkowania
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Ból w miejscu podania, świąd w miejscu podania, miejscowy obrzęk, ból, gorączka

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit jest efektem klasy leków przeciwbakteryjnych.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak jest doniesień dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Clindavag w postaci globulek.

Klindamycyny fosforan, zawarty w produkcie leczniczym Clindavag, stosowany dopochwowo może wchłaniać się w ilościach powodujących ogólnoustrojowe działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe.

Przypadkowe połknięcie produktu leczniczego może powodować działania porównywalne z tymi obserwowanymi po doustnym podaniu klindamycyny w dawkach leczniczych.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: ginekologiczne leki przeciwbakteryjne i antyseptyczne (z wyłączeniem skojarzeń z kortykosteroidami), antybiotyki, kod ATC: G 01 AA 10.

#### **Mechanizm działania**

Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, który hamuje syntezę białek bakteryjnych na poziomie rybosomów bakteryjnych. Antybiotyk wiąże się preferencyjnie do podjednostki 50S rybosomu oraz wpływa na proces translacji. Mimo że fosforan klindamycyny jest nieczynny *in vitro*, szybka hydroliza *in vivo* przekształca ten związek w klindamycynę o działaniu przeciwbakteryjnym.

Podobnie jak większość inhibitorów syntezy białek, klindamycyna wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne, a jej skuteczność zależy od długości czasu, w którym stężenie substancji czynnej pozostaje powyżej wartości MIC dla zakażającego drobnoustroju.

### Oporność

Podczas leczenia miejscowego może rozwinąć się oporność bakterii pochwy na klindamycynę.

Oporność na klindamycynę jest najczęściej spowodowana modyfikacją miejsca docelowego na rybosomie, zazwyczaj poprzez chemiczną modyfikację zasad RNA lub poprzez mutacje punktowe w RNA bądź sporadycznie w białkach. Dla niektórych drobnoustrojów wykazano oporność krzyżową *in vitro* między linkozamidami, makrolidami i streptograminami B. Wykazano występowanie oporności krzyżowej pomiędzy klindamycyną a linkomycyną.

### Wrażliwość *in vitro*:

Klindamycyna jest aktywna *in vitro* wobec większości szczepów poniższych drobnoustrojów związanych z występowaniem bakteryjnego zakażenia pochwy:

*Bacteroides* spp.

*Gardnerella vaginalis*

*Mobiluncus* spp.

*Mycoplasma hominis*

*Peptostreptococcus* spp.

Nie ustalono standardowej metodologii badania wrażliwości potencjalnych bakteryjnych patogenów odpowiedzialnych za rozwój waginozy bakteryjnej: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. lub *Mycoplasma hominis*. Progi wrażliwości nie zostały określone dla antybiotyków stosowanych miejscowo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie do krążenia ogólnego ustalono po dopochwowym podaniu jednej globulki dopochwowej fosforanu klindamycyny (odpowiadającej dawce 100 mg klindamycyny), podawanej 11 zdrowym ochotniczkom, raz na dobę przez 3 dni. Na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), około 30% (zakres 6% do 70%) podanej dawki zostało wchłonięte do krążenia ogólnego 3 dnia. Wchłanianie ogólnoustrojowe oszacowano przy użyciu subterapeutycznej dawki 100 mg fosforanu klindamycyny, podawanej dożylnie jako komparatora u tych samych ochotników, a także dawki 100 mg fosforanu klindamycyny podawanej dopochwowo. Średnie AUC po 3 dniach stosowania globulek dopochwowych wyniosło 3,2  $\mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$  (zakres 0,42 do 11  $\mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$ ).  $C_{\text{max}}$ , obserwowane 3 dnia stosowania globulki dopochwowej, wynosiło średnio 0,27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (zakres 0,03 do 0,67  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) i było obserwowane około 5 godzin po podaniu (zakres od 1 do 10 godzin). Natomiast wartości AUC i  $C_{\text{max}}$  po podaniu pojedynczej dawki dożylnej wynosiły średnio 11  $\mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$  (zakres 5,1 do 26  $\mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$ ) i 3,7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (zakres 2,4 do 5,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Średni pozorny okres półtrwania eliminacji po podaniu globulki dopochwowej wynosił 11 godzin (zakres 4 do 35 godzin) i uważa się, że jest ograniczony przez szybkość wchłaniania.

Wyniki tego badania pokazały, że ogólnoustrojowa ekspozycja na klindamycynę (w oparciu o AUC) po podaniu globulki dopochwowej była średnio trzykrotnie mniejsza niż w przypadku pojedynczej,

subterapeutycznej dawki 100 mg klindamycyny podanej dożylnie. W porównaniu do podobnej dawki klindamycyny w kremie dopochwowym, ogólnoustrojowe wchłanianie klindamycyny po podaniu globulki dopochwowej było około 7-krotnie większe niż po podaniu kremu dopochwowego, ze średnimi wartościami AUC i  $C_{max}$   $0,4 \mu\text{g} \cdot \text{godz./ml}$  (zakres  $0,13$  do  $1,16 \mu\text{g} \cdot \text{godz./ml}$ ) i  $0,02 \mu\text{g/ml}$  (zakres od  $0,01$  do  $0,07 \mu\text{g/ml}$ ) odpowiednio dla kremu dopochwowego. Ponadto zalecane dobowe i całkowite dawki klindamycyny w postaci globulki dopochwowej są znacznie mniejsze niż dawki klindamycyny zwykle podawane w leczeniu doustnym lub pozajelitowym (100 mg klindamycyny na dobę w postaci globulki dopochwowej przez 3 dni, co odpowiada około 30 mg klindamycyny wchłanianej na dobę w porównaniu do 600 do 2700 mg klindamycyny na dobę podawanej doustnie lub pozajelitowo przez okres do 10 dni lub dłużej). Ekspozycja ogólnoustrojowa na klindamycynę w postaci globulek dopochwowych jest znacznie mniejsza niż ekspozycja ogólnoustrojowa na dawki terapeutyczne chlorowodoru klindamycyny podawanego doustnie (od 2 do 20 razy mniejsza) lub fosforanu klindamycyny podawanego pozajelitowo (od 40 do 50 razy mniejsza).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksykologia

Fosforan klindamycyny (5 mg), zawieszony w tłuszczu twardym (baza do globulek dopochwowych, składająca się z mieszaniny glicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych), testowano na modelu szczura z usuniętymi jajnikami. Wyniki wskazują, że preparat powodował łagodne podrażnienie pochwy podczas leczenia, które szybko ustępowało po zaprzestaniu leczenia.

#### Rakotwórczość/Mutagenność

Nie przeprowadzono długoterminowych badań klinicznych na zwierzętach dotyczących kancerogennego działania klindamycyny. Test mikrojądrowy u szczura i genotoksyczności Amesa były negatywne.

#### Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Badania dotyczące płodności, przeprowadzone na szczurach, którym podawano dawkę klindamycyny do 300 mg/kg mc. na dobę, nie wykazały wpływu na płodność lub zdolności reprodukcyjne. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność w odniesieniu do dopochwowej drogi podania.

W badaniach klindamycyny dotyczących rozwoju zarodka i płodu po podaniu doustnym przeprowadzonych na szczurach oraz rozwoju zarodka i płodu po podaniu podskórnym u szczurów i królików obserwowano szkodliwy wpływ na zarodek i płód po dawkach, które wykazywały toksyczny wpływ na organizm matki. U szczurów śmierć matki występowała przy marginesach narażenia około 400-krotnie większych niż narażenie pacjenta. U królików toksyczność dla matek, w tym poronienia, występowała przy marginesach ekspozycji 50-krotnie większych w stosunku do narażenia pacjenta. U królików, toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu, w tym utrata zdolności do implantacji i zmniejszona żywotność, występował przy 120-krotnych marginesach ekspozycji. Klindamycyna nie wykazywała działania teratogennego u szczurów i królików.

Marginesy narażenia NOAEL (ang. no-observed-adverse-effect level) w okresie rozwojowym u szczurów i królików (odpowiednio 250 i 5 mg/kg mc. na dobę) były 39-krotnością i 5-krotnością średniego AUC ( $3,2 \mu\text{g} \cdot \text{godz./ml}$ ) klindamycyny u zdrowych ochotniczek, którym podawano dopochwowo fosforan klindamycyny (w ilości odpowiadającej 100 mg klindamycyny) raz na dobę przez 3 dni.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Tłuszcz stały

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak dostępnych informacji dotyczących jednoczesnego stosowania innych produktów do stosowania dopochwowo. Nie zaleca się stosowania prezerwatyw lateksowych podczas leczenia produktem leczniczym Clindavag. Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na diafragmy lateksowe.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

3 globulki dopochwowe w białym blistrze PVC/PE zapakowane w pudełko tekturowe.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.**

Nie stosować produktu leczniczego, jeżeli blistry zawierające globulki są rozdarte, otwarte lub niecałkowicie zamknięte.

Wprowadzenie globulki do pochwy:

- Wyjąć globulkę z blistra.
- Położyć się na plecach z kolanami przyciągniętymi do klatki piersiowej.
- Używając koniuszka trzeciego (środkowego) palca, wprowadzić globulkę do pochwy tak głęboko, jak to możliwe, nie powodując dyskomfortu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25984

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-08-19

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2021-01-17