

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Klindavag
100 mg

vagitorija
INN: klindamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka vagitorija sadrži klindamicin fosfat u količini koja je ekvivalentna 100 mg klindamicina.
Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija.
Polučvrste vagitorije sivkaste do žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klindavag je indikovano za liječenje bakterijske vaginoze (koja se ranije nazivala *Haemophilus vaginitis*, *Gardnerella vaginitis*, nespecifični vaginitis, *Corynebacterium vaginitis*, ili anaerobna vaginoza).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna vagitorija intravaginalno neposredno prije spavanja, tri uzastopna dana (vidjeti odjeljak 6.6).

Stariji pacijenti

Upotreba Klindavag vagitorija nije ispitivana kod pacijenata starijih od 65 godina.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Upotreba Klindavag vagitorija nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost Klindavag vagitorija kod djece mlađe od 16 godina nije utvrđena.

Način primjene

Klindavag vagitorije treba primjenjivati intravaginalno (vidjeti odjeljak 6.6).

Treba uzeti u obzir zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih sredstava.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, linkomicin ili bilo koji od sastojaka lijeka navedenih u odjeljku 6.1.
Klindavag vagitorije su takođe kontraindikovane kod osoba sa kolitisom povezanim sa upotrebom antibiotika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije ili poslije započinjanja terapije Klindavag vagitorijama, potrebno je ispitati postojanje drugih infekcija uključujući infekcije *Trichomonas vaginalis*-om, *Candida*-om *albicans*, *Chlamydia*-om *trachomatis* i gonokokne infekcije, koje će možda biti potrebno ispitati odgovarajućim laboratorijskim testovima.

Upotreba Klindavag vagitorija može dovesti do porasta neosjetljivih organizama, prije svega kvasaca.

Pojava simptoma koji ukazuju na pseudomembranozni colitis, može se pojaviti za vrijeme ili nakon antimikrobnog liječenja (vidjeti odjeljak 4.8). Pseudomembranozni kolitis je zabilježen pri upotrebi gotovo svih antimikrobnih agenasa, uključujući klindamicin i može se kretati od blage do opasne po život. Zbog toga je važno sve ovo razmotriti kod pacijenata kod kojih se javlja dajareja nakon upotrebe antimikrobnih agenasa. Umjereni slučajevi se mogu poboljšati nakon prestanka upotrebe lijeka.

Lečenje klindamicinom mora se prekinuti ukoliko se pojavi pseudomembranozna dijareja. Potrebno je prepisati odgovarajuću antibakterijsku terapiju. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindikovani u ovom slučaju.

Savjetuje se oprez kada se klindamicin vagitorije prepisuju osobama sa inflamatornim bolestima crijeva kao što su Kronova bolest ili ulcerozni colitis.

Kao i kod svih vaginalnih infekcija, seksualni odnosi se ne preporučuju tokom liječenja Klindavag vagitorijama. Prezervativi od lateksa i dijafragme mogu biti oslabljeni ako se izlože bazi vagitorija korišćenih u izradi ovih Klindavag vagitorija (vidjeti odjeljak 6.2). Upotreba ovih proizvoda 72 sata nakon upotrebe Klindavag vagitorija, se ne preporučuje, jer može biti povezana sa smanjenom efikasnošću kontracepcije ili zaštite od polno prenosivih polesti.

Ne preporučuje se upotreba drugih vaginalnih proizvoda (kao što su tamponi ili pumpice) tokom terapije Klindavag vagitorijama.

Sigurnost i efikasnost terapije lijekom Klindavag nije ispitivana kod sledećih grupa pacijenata; trudnice, dojilje, pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre, imunodeficijencije ili kolitisa.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost Klindavag vagitorija kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupne informacije o istovremenoj upotrebi drugih vaginalnih lijekova i Klindavag vagitorija.

Pokazano je da sistemski klindamicin fosfat ima karakteristike neuromišićne blokade, što može pojačati dejstvo drugih neuromišićnih blokatora. Zbog toga je potreban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji primaju neuromišićne blokatore (vidjeti odjeljke 4.9 i 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Primjena Klindavag vagitorija se ne preporučuje tokom prvog trimestra, jer ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama tokom ovog perioda.

U kliničkim studijama, intravaginalna upotreba klindamicin vagitorija kod trudnica u drugom trimestru i sistemska upotreba klindamicin fosfata tokom drugog i trećeg trimestra, nije povezana sa kongenitalnim abnormalnostima.

Klindavag se može koristiti za liječenje trudnica tokom drugog i trećeg trimestra, ukoliko je to neophodno. Digitalna aplikacija vagitorija se preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se klindamicin izlučuje u majčino mlijeko poslije vaginalne primjene, ali on se koristi u mnogo nižim dozama nego sistemski klindamicin, a apsorpcija je približno 30% (opeg 6%-70%). Nakon sistemske primjene, prijavljena je pojava klindamicina u majčinom mlijeku u opsegu od <0,5 do 3,8 µg/mL. Ako se klindamicin sistemski daje majci koja doji, postoji rizik od štetnih efekata na gastrointestinalnu floru odojčadi, kao što su proliv ili krv u stolici ili osip. Upotreba Klindavag vagitorija kod dojlja se može razmotriti ukoliko očekivana korist za majku nadmašuje rizike za dijete.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Klindavag vagitorije nemaju uticaj ili imaju zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Bezbednost Klindavag vagitorija procijenjena je u kliničkim studijama na pacijentkinjama koje nisu trudne.

Prijavljene su sledeće učestalosti neželjenih dejstava:
česta (≥ 1/100 do < 1/10); povremena (≥ 1/1,000 do < 1/100).

Klasa sistema organa	Česta ≥ 1/100 do < 1/10	Povremena ≥ 1/1,000 do < 1/100
Infekcije i infestacije	Glivične infekcije, infekcije kandidom	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, dijareja, mučnina	Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrab (neprimjenljiva lokacija)	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u boku
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Pijelonefritis, disurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalni bol, vulvovaginalni poremećaji	Vaginalne infekcije, vaginalni iscedak, poremećaji menstruacije
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu primjene, svrab (primjenljiva lokacija), lokalizovani edem, bol, temperatura

Pseudomembranozni kolitis je neželjeno dejstvo koje se može javiti prilikom upotrebe bilo kog antibakterijskog agensa.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbedonosnom profilu lijeka, odnosno za

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema izvještaja o predoziranju Klindavag vagitorijama.

Vaginalno primijenjen klindamicin forfat može se apsorbovati u dovoljnim količinama da izazove sistemske efekte.

U slučaju predoziranja, potrebno je primijeniti opšte simptomatske i suportivne mjere.

Slučajni oralni unos, može izazvati efekte koji su uporedivi sa efektima terapijskih koncentracija oralno primijenjenog klindamicina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ginekološki antiinfektivni i antiseptici; antiinfektivni i antiseptici isključujući kombinacije sa kortikosteroidima; antibiotici.

ATK oznaka:G01AA10

Mehanizam dejstva

Klindamicin je linkozamidni antibiotik koji inhibira sintezu bakterijskih proteina na nivou bakterijskih ribozoma. Antibiotik se preferencijalno vezuje za 50S ribozomalnu podjedinicu i utiče na proces translacije. Iako je klindamicin fosfat neaktivan *in vitro*, brza *in vivo* hidroliza konvertuje ovo jedinjenje u antibakterijski aktivan klindamicin.

Klindamicin, kao i većina inhibitora sinteze proteina je predominantno bakteriostatik, a njegova efikasnost je povezana sa dužinom vremena za koje aktivni sastojak ostaje iznad minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) inficiranog organizma.

Rezistencija na klindamicin uglavnom nastaje uslijed modifikacije ciljnog mjesta na ribozomima, obično hemijskom modifikacijom RNA baza ili tačkastim mutacijama u RNA ili povremeno proteinima. Ukrštena rezistencija dokazana je *in vitro* između linkozamida, makrolida i streptogramina B u nekim organizmima. Uktštena rezistencija dokazana je između klindamicina i linkomicina.

In vitro osjetljivost

Klindamicin je *in vitro* aktivan protiv većine sojeva sledećih organizama za koje je potvrđeno da su povezani sa bakteriojskom vaginozom:

Bacteroides spp.

Gardnerella vaginalis

Mobiluncus spp.

Mycoplasma hominis

Peptostreptococcus spp.

Standardna metodologija za ispitivanje osjetljivosti potencijalnih patogena bakterijske vaginoze,

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

Gardnerella vaginalis, *Mobiluncus spp.*, ili *Mycoplasma hominis*, nije definisana. EUCAST je objavio Gram-pozitivne i Gram-negativne anaerobe kod kojih se pojavila rezistencija na Klindamicin. Kliničke izolate koji se testiraju na osjetljivost na klindamicin i rezistenciju na eritromicin, trebalo bi testirati i na indukovanu rezistenciju na klindamicin korišćenjem D-testa. Ipak tačke prekida imaju za cilj da utiču na sistematsko, prije nego lokalizovano liječenje antibioticima.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Sistemska apsorpcija klindamicina utvrđena je praćenjem jednodnevne intravaginalne doze klindamicin fosfat vagitorija (što odgovara 100 mg klindamicina), primijenjene kod 11 zdravih ženskih dobrovoljaca, tokom 3 dana. Približno 30% (opeg između 6% do 70%) primijenjene doze je apsorbovano sistemski trećeg dana doziranja na osnovu površine ispod krive koncentracija-vrijeme (AUC). Sistemska apsorpcija klindamicina je procijenjena praćenjem poslije jednodnevne intravaginalne doze. Procijenjena je korišćenjem subterapeutske intravenske doze od 100 mg klindamicin fosfata kao komparatora kod istih dobrovoljaca kao i 100 mg doze klindamicin fosfat vaginalne kreme. Srednja vrijednost AUC poslije trećeg dana upotrebe bila je 3.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (opseg od 0.42 do 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). Cmax trećeg dana upotrebe u prosjeku je bila 0.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (opseg od 0.03 do 0.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$) i izmjerena je oko 5h poslije primjene (opseg 1 do 10 sati). Nasuprot tome, AUC i Cmax poslije pojedinačne intravenske doze u prosjeku iznosi 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (opseg od 5.1 do 26 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) i 3.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (opseg od 2.4 do 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Srednje prividno poluvrijeme eliminacije poslije upotrebe vagitorije bilo je 11 sati (opseg od 4 do 35 sati) i smatra se da je ograničeno brzinom apsorpcije.

Rezultati ove studije pokazali su da je sistemsko izlaganje klindamicinu iz vagitorija (zasnovano na AUC) u prosjeku trostruko niže nego iz jedne subterapijske intravenske doze od 100 mg klindamicina. U odnosu na uporedivu dozu klindamicin vaginalne kreme. U odnosu na uporedivu dozu klindamicin vaginalne kreme, sistemska apsorpcija poslije primjene vagitorija bila je približno 7 puta veća od one nakon primjene vaginalne kreme sa prosječnim vrijednostima AUC i Cmax od 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (opseg od 0.13 do 1.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) i 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (opseg od 0.01 do 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$) za vaginalnu kremu. Pored toga, preporučene dnevne i ukupne doze intravaginalnog klindamicina su daleko niže od onih koje se obično daju u oralnoj ili parenteralnoj terapiji klindamicinom (100 mg klindamicina dnevno, tokom 3 dana, što je ekvivalentno oko 30 mg apsorbovanih dnevno iz vagitorija, u odnosu na 600 do 2700 mg/dan do 10 dana ili duže, oralno ili parenteralno). Ukupna sistemska izloženost klindamicinu iz vagitorija je znatno manja od sistemske izloženosti terapijskim dozama oralnog klindamicin hidrohlorida (dvostruko do dvadeset puta manja) ili parenteralnog klindamicin fosfata (40 do 50 puta manja).

5.3 Preklinički podaci o bezbjedosti lijeka

Toksikologija

Klindamicin fosfat (5 mg) suspendovan u Witepsolu (baza supozitorija sastoji se od mješavine glicerida zasićenih masnih kiselina) vagitorije su testirane na modelu ovarijektomizovanog pacova. Rezultati su pokazali da formulacija izaziva blagu vaginalnu iritaciju tokom tretmana, koja se brzo povlači po prestanku liječenja.

Karcinogenost/mutagenost

Nisu sprovedene dugotrajne studije na životinjama na osnovu kojih bi mogao da se procijeni karcinogeni potencijal klindamicina. Mikronukleus test na pacovima i Amesov test genotoksičnosti su bili negativni.

Toksičan uticaj na reproduktivnost

Studije plodnosti kod pacova koji su liječeni sa 300 mg/kg/dan klindamicina (31 puta više od izloženosti čovjeka na osnovu mg/m^2) nisu pokazale efekte na plodnost i sposobnost parenja. Nisu sprovedene studije plodnosti životinja korišćenjem vaginalnog puta primjene.

U studijama oralnog embriofetalnog razvoja kod pacova i subkutanog embriofetalnog razvoja kod pacova i zečeva, primjećena je embriofetalna toksičnost u dozama toksičnim za majku. Kod pacova je smrt majke nastupila pri izloženosti dozi približno 400 puta većoj od doze koju prima pacijent. Kod zečeva, toksično dejstvo na majku, uključujući pobačaje, pojavila se pri izloženosti dozi 50 puta većoj od doze koju primaju pacijenti.

Embriofetalna toksičnost, uključujući gubitak ploda poslije implantacije i smanjenu sposobnost

preživljavanja, pojavila se kod zečeva pri dozama izloženosti koje su bile 120 puta veće. Klindamicin nije pokazao teratogeno dejstvo na pacove i zečeve.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Suppocire A

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu dostupne informacije o istovremenoj upotrebi sa drugim intravaginalnim proizvodima. Upotreba prezervativa od lateksa ne preporučuje se tokom liječenja klindamicin vagitorijama. Ne postoje dostupni podaci o uticaju klindamicin vagitorija na dijafragme od lateksa.

6.3 Rok trajanja

Rok upotrebe je 36 mjeseci.

6,4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi nižoj od 25°C.

6,5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Tri vagitorija se nalaze se u bijelom PVC-PE blisteru, koji se nalazi u kartonskoj kutiji.

6,6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Nemojte koristiti ovaj proizvod ako su blisteri sa vagitorijama oštećeni, otvoreni ili nepotpuno zatvoreni.

Primjena

- Izvadite vagitoriju iz blistera
- Ležite na leđa sa koljenima privučenim do grudi
- Stavite vagitoriju u vaginu sa vrhom trećeg (srednjeg) prsta što je dublje moguće. Bez izazivanja nelagodnosti.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

VERISFIELD S.M.S.A., 8 Vironos str. GR-152 31, Halandri, Grčka

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

HELP S.A. Pedini Ioanninon, 45500 Ioannina, Grčka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA
FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Klindavag, 100 mg, vagitorija: 04-07.3-1-10511/21 od 24.02.2023.

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 01.07.2024.

**Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.**