

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

STULIPOR[®], 100 mg, vagitorije

INN: klindamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vagitorija sadrži 100 mg klindamicina, u obliku klindamicin-fosfata.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija.

Polučvrste vagitorije skoro bele do žućkaste boje (dimenzija približno 21 mm x 13 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek STULIPOR je indikovano za lečenje bakterijske vaginoze (ranije nazivane *Haemophilus* vaginitis, *Gardnerella* vaginitis, nespecifični vaginitis, *Corynebacterium* vaginitis, ili anaerobna vaginoza). Moraju se uzeti u obzir zvanične preporuke za odgovarajuću upotrebu antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna vagitorija intravaginalno, neposredno pre spavanja tokom tri uzastopna dana (videti odeljak 6.6).

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Upotreba klindamicin vagitorija nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost klindamicin vagitorija kod dece mlađe od 16 godina nije utvrđena.

Način primene

Lek STULIPOR je namenjen za vaginalnu upotrebu (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, linkomicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

Lek STULIPOR je takođe kontraindikovan kod osoba sa kolitisom povezanim sa upotrebom antibiotika.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre ili posle započinjanja terapije lekom STULIPOR, potrebno je ispitati prisustvo drugih infekcija, uključujući one koje uzrokuju *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* i gonokokne infekcije, odgovarajućim laboratorijskim testovima.

Upotreba leka STULIPOR može dovesti do porasta neosetljivih organizama, pre svega gljivica. Tokom ili nakon antimikrobne terapije, mogu se pojaviti simptomi koji ukazuju na pseudomembranozni kolitis (videte odeljak 4.8). Kod gotovo svih antibakterijskih lekova, uključujući klindamicin, prijavljen je pseudomembranozni kolitis, koji može poprimiti oblik od blagog do životno ugrožavajućeg. Zbog toga je važno sve navedeno razmotriti kod pacijenata kod kojih se javlja dijareja nakon upotrebe antibakterijskih lekova. Kod umerenih slučajeva, može doći do poboljšanja nakon prestanka upotrebe leka.

Lečenje klindamicinom mora se prekinuti u slučaju pseudimembranozne dijareje. Potrebno je prepisati odgovarajuću antibakterijsku terapiju. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindikovani u ovom slučaju.

Savetuje se oprez kada se lek STULIPOR propisuje osobama sa inflamatornim bolestima creva kao što su Kronova bolest ili ulcerozni kolitis.

Kao i kod svih vaginalnih infekcija, tokom terapije lekom STULIPOR, ne preporučuju se polni odnosi. Kondomi od lateksa i vaginalne dijafragme mogu biti oslabljeni ako se izlože dejstvu podloge za izradu vagitorija koje se koriste kod leka STULIPOR (videte odeljak 6.2). Ne preporučuje se upotreba takvih proizvoda 72 sata nakon primene klindamicin vagitorija, jer takva upotreba 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 lekom STULIPOR.

Bezbednost i efikasnost terapije lekom STULIPOR nije ispitivana kod sledećih populacija: trudnica, dojilja, pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre, imunodeficijencijom ili kolitisom.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka STULIPOR kod pedijatrijskih pacijenata (videte odeljak 4.2).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu dostupne informacije o istovremenoj upotrebi drugih vaginalnih lekova i leka STULIPOR. Pokazano je da sistemska upotreba klindamicin-fosfata može da izazove neuromuskularnu blokadu i na taj način da pojača dejstvo drugih lekova koji blokiraju neuromišićnu sinapsu. Zato je potreban oprez kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima (videte odeljke 4.9 i 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videte odeljak 5.3).

Ne preporučuje se primena leka STULIPOR tokom prvog trimestral trudnoće, jer ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolisane studije na trudnicama tokom ovog perioda.

Tokom kliničkih ispitivanja, intravaginalna primena lekova koji sadrže klindamicin kod trudnica tokom drugog trimestra i sistemska primena klindamicin-fosfata tokom drugog i trećeg trimestra nisu bile povezane sa kongenitalnim malformacijama.

Lek STULIPOR se može koristiti za lečenje trudnica tokom drugog i trećeg trimestra, ukoliko je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato da li se klindamicin izlučuje u majčino mleko nakon vaginalne primene, ali koristi se u mnogo manjim dozama nego klindamicin za sistemska primenu, i resorpcija je približno 30% (u rasponu od 6% do 70%). Nakon sistemske primene, prijavljena je prisutnost klindamicina u majčinom mleku u koncentracijama od <0,5 do 3,8 mikrograma/mL. Ukoliko se klindamicin sistemski primeni kod žena koje doje, postoji rizik od štetnih dejstva na gastrointestinalnu floru odojčadi, kao što su pojava dijareje ili krvi u stolici ili osip. Upotreba leka STULIPOR kod žena koje doje se može razmotriti ukoliko očekivana korist za majku prevazilazi rizike za dete.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek STULIPOR nema uticaj ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost primene klindamicin vagitorija procenjena je u kliničkim studijama na pacijentkinjama koje nisu trudne.

Prijavljene su sledeća neželjena dejstva prema učestalosti: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasa sistema organa	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremeno $\geq 1/1,000$ do $< 1/100$
Infekcije i infestacije	Glivične infekcije, infekcije kandidom	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu, dijareja, mučnina	Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrab (na mestu na kojem nije primenjen lek)	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima
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 mestu primene		Bol na mestu primene, svrab (na mestu na kojem je primenjen lek), lokalizovani edem, bol, povišena telesna temperatura

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju ovim lekom. Vaginalno primenjen klindamicin-fosfat može se resorbovati u dovoljnim količinama da izazove sistemska dejstva.

U slučaju predoziranja, potrebno je primeniti opšte simptomatske i suportivne mere.

Slučajni oralni unos, može imati za posledicu uticaje koji su uporedivi sa dejstvima terapijskih koncentracija oralno primenjenog klindamicina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ginekološki antiinfektivi i antiseptici; antibiotici.

ATC šifra: G01AA10

Mehanizam dejstva

Klindamicin je linkozamidni antibiotik koji inhibira sintezu proteina u bakterijama na nivou bakterijskih ribozoma. Antibiotik se prvenstveno vezuje za 50S subjedinicu ribozima i utiče na proces translacije. Iako je klindamicin-fosfat neaktivan *in vitro*, brzom *in vivo* hidrolizom se konvertuje u antibakterijski aktivan klindamicin.

Kao i većina inhibitora sinteze proteina, klindamicin ima pretežno bakteriostatsko dejstvo, a njegova efikasnost je povezana sa dužinom vremena tokom kojeg koncentracija aktivnog sastojka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za infektivni organizam.

Rezistencija

Rezistencija na klindamicin najčešće je uzrokovana modifikacijom ciljnog mesta na ribozomu, obično hemijskom modifikacijom baza RNK ili tačkastim mutacijama u RNK ili povremeno u proteinima.

Ukrštena rezistencija dokazana je *in vitro* između linkozamida, makrolida i streptogramina B u nekim organizmima. Ukrštena rezistencija dokazana je između klindamicina i linkomicina.

In vitro osetljivost

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

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

- *Peptostreptococcus spp.*

Standardna metodologija za ispitivanje osetljivosti potencijalnih uzročnika bakterijske vaginoze, *Gardnerella vaginalis* i *Mobiluncus spp.* nije definisana. EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) je objavio granične vrednosti osetljivosti na klindamicin za Gram-negativne i Gram-pozitivne anaerobe. Kliničke izolate za koje se testom pokaže osetljivost na klindamicin i rezistenciju na eritromicin, treba testirati i na inducibilnu rezistenciju na klindamicin korišćenjem D-testa. Međutim, granične vrednosti namenjene su kao smernica za sistemsko, pre nego za lokalno lečenje antibioticima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sistemska resorpcija klindamicina je procenjena nakon intravaginalne primene jedne klindamicin-fosfat vagitorije (što odgovara 100 mg klindamicina) jednom dnevno, kod 11 zdravih dobrovoljaca ženskog pola, tokom 3 dana. Približno 30% (raspon od 6% do 70%) primenjene doze je sistemski resorbovano trećeg dana doziranja, na osnovu površine ispod krive koncentracija-vreme (PIK).

Sistemska resorpcija je procenjena korišćenjem subterapijske intravenske doze od 100 mg klindamicin-fosfata kao komparatora kod istih dobrovoljaca, kao i klindamicin-fosfat vaginalnog krema u dozi od 100 mg. Srednja vrednost PIK posle trećeg dana upotrebe vagitorija bila je 3,2 mikrograma·h/mL (raspon od 0,42 do 11 mikrograma·h/mL). Vrednost C_{max} uočena trećeg dana upotrebe vagitorija u proseku je bila 0,27 mikrograma/mL (raspon od 0,03 do 0,67 mikrograma/mL) i uočena je otprilike 5 sati posle primene (raspon od 1 do 10 sati). Nasuprot tome, vrednosti PIK i C_{max} posle pojedinačne intravenske doze u proseku iznose 11 mikrograma·h/mL (raspon od 5,1 do 26 mikrogram·h/mL), odnosno 3,7 mikrograma/mL (raspon od 2,4 do 5,0 mikrograma/mL). Srednje prividno poluvreme eliminacije posle upotrebe vagitorije bilo je 11 sati (raspon od 4 do 35 sati) i smatra se da je ograničeno brzinom resorpcije.

Rezultati ove studije pokazali su da je sistemska izloženost klindamicinu (na osnovu vrednosti PIK) iz vagitorija bila, u proseku, trostruko manja nego iz pojedinačne subterapijske intravenske doze od 100 mg klindamicina. U odnosu na uporedivu dozu klindamicin vaginalnog krema, sistemska resorpcija posle primene vagitorija bila je približno 7 puta veća od one nakon primene vaginalnog krema sa prosečnim vrednostima PIK i C_{max} od 0,4 mikrograma·h/mL (raspon od 0,13 do 1,16 mikrograma·h/mL), odnosno 0,02 mikrograma/mL (raspon od 0,01 do 0,07 mikrograma/mL) za vaginalni krem. Pored toga, preporučene dnevne i ukupne doze intravaginalno primenjenog klindamicina u obliku vagitorija su daleko manje od onih koje se obično daju u oralnoj ili parenteralnoj terapiji klindamicinom (100 mg klindamicina dnevno, tokom 3 dana, što je ekvivalentno otprilike 30 mg klindamicina resorbovanih dnevno iz vagitorija, u odnosu na 600 do 2700 mg/dan do 10 dana ili duže, oralno ili parenteralno). Ukupna sistemska izloženost klindamicinu iz klindamicin vagitorija je znatno manja od sistemske izloženosti terapijskim dozama oralno primenjenog klindamicin-hidrohlorida (2 do 20 puta manja) ili parenteralno primenjenog klindamicin-fosfata (40 do 50 puta manja).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikologija

Klindamicin-fosfat (5 mg) suspendovan u vagitorijama sa čvrstim mastima (podloga za vagitorije sastoji se od mešavine glicerida zasićenih masnih kiselina) je testiran na modelu ovarijektomizovanog pacova. Rezultati ukazuju da formulacija izaziva blagu vaginalnu iritaciju tokom terapije, koja se brzo povlači po prestanku terapije.

Karcinogenost/mutagenost:

Dugotrajne studije na životinjama za procenu karcinogenog potencijala nisu sprovedene sa klindamicinom. Mikronukleusni test na pacovima i *Ames*-ov test genotoksičnosti su bili negativni.

Toksičan uticaj na reproduktivnost

Studije plodnosti kod pacova koji su oralno dobijali do 300 mg/kg/dan klindamicina (31 puta veća izloženost od one kod čoveka na osnovu mg/m^2) nisu pokazale uticaje na plodnost i sposobnost parenja. Nisu sprovedene studije plodnosti na životinjama korišćenjem vaginalnog puta primene.

U studijama embriofetalnog razvoja kod pacova koji su klindamicin dobijali oralno i studijama embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića koji su klindamicin dobijali supkutano, primećena je embriofetalna toksičnost pri dozama toksičnim za majku. Kod pacova, smrt majke je nastupila pri granicama izloženosti koje su bile približno 40 puta veće u odnosu na izloženost pacijanta. Kod kunića, toksično dejstvo na majku, uključujući pobačaje, pojavilo se pri granicama izloženosti koje su bile 50 puta veće u odnosu na izloženost pacijenta.

Embriofetalna toksičnost, uključujući gubitak ploda posle implantacije i smanjenu sposobnost preživljavanja, pojavila se kod kunića pri granicama izloženosti koje su bile 120 puta veće. Klindamicin nije bio teratogen kod pacova i kunića..

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Čvrsta mast

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-PE strip pakovanje koje sadrži 3 vagitorije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan strip (ukupno 3 vagitorije) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nemojte koristiti ovaj lek ako je strip sa vagitorijama oštećen, otvoren ili nepotpuno zatvoren.

Primena

Izvadite vagitoriju iz stripa.

Lezite na leđa sa kolenima privučenim do grudi.

Stavite vagitoriju u vaginu sa vrhom trećeg (srednjeg) prsta što je dublje moguće. Bez izazivanja nelagodnosti.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

LIFE PHARMA DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd – Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01391-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.