

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Клиндавазин В 20 mg/g вагинален крем  
Clindavasin V 20 mg/g vaginal cream

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210130
Разрешение №	B6/MK, Mp-596-32
Одобрение №	25.05.2021

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 g вагинален крем съдържа 20 mg клиндамицин като клиндамицин фосфат /clindamycin phosphate/.

Помощни вещества с известно действие: пропиленгликол (200 mg/g), цетостеарилов алкохол (50 mg/g), бензилов алкохол (10 mg/g).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Вагинален крем  
Еднороден крем с бял до почти бял цвят.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Клиндавазин В 20 mg/g вагинален крем се използва за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към клиндамицин анаеробни и грам-положителни аеробни бактерии: бактериална вагиноза (известна и като *Haemophilus* вагинит, *Gardnerella* вагинит, неспецифичен вагинит, *Corynebacterium* вагинит или анаеробна вагиноза).

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

*Възрастни и юноши над 16 години*

Препоръчителната доза е един пълен апликатор (приблизително 5 g крем, съответстващ на 100 mg клиндамицин) ежедневно. Прилага се интравагинално, за предпочитане след лягане. Продължителността на терапията е минимум три дни, като при необходимост може да бъде удължена до седем дни.

Дозиране при специални групи пациенти:

*Деца и юноши до 16 години*

Безопасността и ефективността при деца и юноши до 16 годишна възраст не е проучена, поради което употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

*Пациенти в старческа възраст*

Няма достатъчно данни за употреба при пациенти на възраст над 60 години.



#### *Пациенти с нарушена функция на бъбреците или черния дроб*

Поради ниската системна абсорбция след локално приложение не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция.

#### Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за вагинално приложение.

Инструкции за използване на апликатора:

- Апликаторът се завинтва с лек натиск към тубата на мястото на капачката и с леко притискане на тубата се изпълва с вагиналният крем.
- Апликаторът се развива от тубата, когато се напълни до упора на буталото.
- Пациентът трябва да лежи по гръб, за да приложи крема.
- Апликаторът се вкарва възможно най-дълбоко във влагалището, без да причинява дискомфорт, след което буталото се избутва докато спре да се движи и се изтласка цялото количество крем.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към клиндамицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към линкомицин.
- Лица с анамнеза за възпалителни заболявания на червата или анамнеза за колит, свързан с прием на антибиотици.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението не трябва да се провежда по време на менструация. Все пак ако лечението вече е започнало, то терапевтичният курс трябва да приключи.

Преди или след започване на лечението с клиндамицин може да е необходимо да се направят тестове за наличие на други инфекции, включително *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* и гонококови инфекции, за да се изключат те като причина за вулвовагинит.

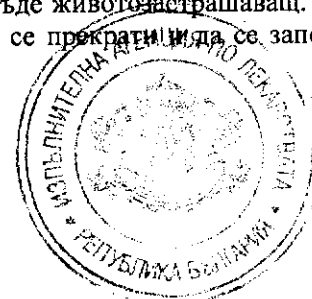
Употребата на клиндамицин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, особено дрожди.

Подобно на други антибиотици, клиндамицин, прилаган през устата и парентерално, е свързан с тежък псевдомембранозен колит. Това трябва да се има предвид при всички пациенти, които развиват диария след антибактериална терапия. В случай на значителна или продължителна диария, приложението на клиндамицин трябва да се преустанови и да се назначат диагностични процедури и съответна терапия според нуждите.

При вагинално приложение клиндамицин се абсорбира системно (вж. точка 5.2). След вагинално приложение, обаче диария се появява рядко и много рядко се развива колит (характеризиращ се с постоянна тежка диария, коремни спазми, левкоцитоза и треска).

Диагнозата поставена въз основа на клиничните симптоми трябва да бъде потвърдена с ендоскопски данни за псевдомембранозен колит. Допълнително потвърждение е посявката на фекална проба за *Clostridium difficile* върху селективни хранителни среди с токсинов тест.

Псевдомембранозният колит, свързан с прием на антибиотици, може да бъде животозастрашаващ. Ако се появи псевдомембранозен колит, лечението с клиндамицин трябва да се прекрати и да се започне



подходяща антибактериална терапия (например с ванкомицин). В умерено тежки случаи може да има подобрене след спиране на терапията. Лекарствата, инхибиращи перисталтиката са противопоказани в такива случаи.

Необходимо е повишено внимание, когато клиндамицин се предписва на пациенти с възпалително заболяване на червата, като болест на Крон или улцерозен колит.

Както при всички вагинални инфекции, половите контакти по време на лечение с клиндамицин вагинален крем трябва да се избягват.

Употребата на други вагинални продукти (като тампони, генитални спрейове, промивки и др.), по време на лечение с клиндамицин вагинален крем, също не е препоръчително.

Клиндавазин В съдържа в състава си цетостеарилов алкохол, който може да причини локални кожни реакции (напр. контактен дерматит).

Един пълен апликатор Клиндавазин В (приблизително 5 g вагинален крем) съдържа 1 g пропиленгликол. Пропиленгликолят може да причини дразнене на кожата.

Един пълен апликатор Клиндавазин В (приблизително 5 g вагинален крем) съдържа 50 mg бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини леко локално дразнене и алергични реакции.

В допълнение, Клиндавазин В вагинален крем съдържа течен парафин, което понижава здравината на латексовите или гумени продукти, като презервативи или вагинални диафрагми за контрацепция, поради което целостта им може да бъде засегната. Употребата на тези продукти не се препоръчва до 72 часа след лечение с Клиндавазин В вагинален крем, тъй като може да бъде свързана с отслабена ефикасност на контрацепцията или намалена защита срещу сексуално трансмисивни заболявания.

#### Деца и юноши

Безопасността и ефективността на Клиндавазин В вагинален крем не е установена при деца и юноши.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма налична информация за едновременното приложение на клиндамицин с други вагинални лекарствени продукти.

Системно приложеният клиндамицин показва наличие на нервно-мускулен блокиращ ефект, който може да усилва действието на други нервно-мускулни инхибитори. Поради това следва да се използва внимателно при пациенти, получаващи такива средства.

Има кръстосана резистентност между клиндамицин и линкомицин.

#### Антагонисти на витамин К

При пациенти, лекувани с клиндамицин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол и флуиндион) при провеждане на тестове се съобщава за удължено време на кръвосъсирване (PT/INR) и/или кръвене. По тази причина при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К, показателите на коагулацията трябва да бъдат проследявани по-често.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### *Бременност*



Употребата на Клиндавазин В не се препоръчва по време на първия триместър от бременността, тъй като няма съответни и добре контролирани проучвания при бременни жени в този период на бременността.

В клинични проучвания, употребата на вагинални продукти с клиндамицин при бременни жени във втория и третия триместър и системното приложение на клиндамицин по време на втория и третия триместър, не са били свързани с повишена честота на вродени аномалии.

При използване на клиндамицин вагинален крем през втория и третия триместър на бременността, възможността за увреждане на плода е малко вероятна.

Клиндавазин В може да се използва за лечение на бременни жени по време на втория и третия триместър на бременността само при доказана необходимост.

Изследвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки с орално и парентерално приложение на клиндамицин в дози от 100 до 600 mg/kg/ден не показват данни за увреждане на плода поради употребата на клиндамицин. При един от мишите щамове са наблюдавани случаи на незатворено небце при видовете с третираны зародиши. Такъв отговор не е предизвикан при другите миши щамове или другите видове и по тази причина се счита за ефект, специфичен за щама.

Изследвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с орално и подкожно приложение показват, че няма данни за увреждане на плода от клиндамицин, с изключение при токсични за майката дози. Репродуктивните проучвания при животните не винаги са прогнозни по отношение на ефектите при хората.

Във всеки случай, както при всяко лекарство, използването на лекарствени продукти по време на бременност трябва да става само при ясни показания и като се вземе предвид съотношението полза за майката / риск за увреждане на плода.

#### *Кърмене*

Не е известно дали клиндамицин се екскретира в кърмата при хора след вагинално приложение. Съобщава се за поява на клиндамицин в кърмата при хора в границите от <0,5 до 3,8 µg/ml след системна употреба.

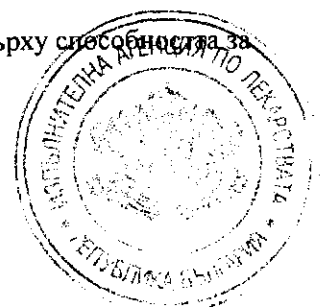
Клиндамицин има потенциал да предизвика нежелани ефекти върху стомашно-чревната флора при кърмачето с прояви, като диария, кръв в изпражненията или обрив. Ако е необходимо перорално или интравенозно прилагане на клиндамицин при кърмещи майки, това не е причина за спиране на кърменето, но може да се предпочете алтернативно лекарство. Трябва да се обмислят ползите от кърменето за развитието и здравето на кърмачето, както и клиничната нужда от клиндамицин при майката, спрямо всички потенциални нежелани ефекти върху кърмачето от клиндамицин или от подлежащото заболяване на майката.

#### *Фертилитет*

Проучвания на фертилитета при плъхове, лекувани перорално с клиндамицин, не показват въздействие върху плодовитостта или способността за чифтосване. Не са провеждани проучвания на фертилитета при животни с използване на вагинален път на въвеждане.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Клиндавазин В вагинален крем няма или има пренебрежимо малко влияние върху способността за шофиране и работа с машини.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В таблицата по-долу са представени нежеланите лекарствени реакции, установени при клинични проучвания и при постмаркетинговото наблюдение, по MedDRA системо-органен клас и честота. Групите по честота са представени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Безопасността на клиндамицин вагинален крем е оценена както при пациентки, които не са бременни, така и при пациентки през втория и третия триместър на бременността. Следните свързани с лечението нежелани събития са съобщавани при по-малко от 10% от пациентките.

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Гъбична инф-я Кандидозна инф-я	Системна кандидоза Бактериална инф-я	Кожна кандидоза
Нарушения на имунната система			Алергични реакции / Реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система				Хипертиреозидизъм
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност Дисгеузия		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Инфекция на горните дихателни пътища	Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения		Стомашна болка Коремни спазми Диария Гадене Повръщане Констипация	Генерализирана коремна болка Лош дъх Метеоризъм Подуване на корема Диспепсия Стомашни киселини	Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Локализирани стомашни болки и стомашно-чревни оплаквания
Нарушения на		Пруритус	Еритем	Макрогопапулозен



кожата и подкожната тъкан		(несвързан с мястото на приложение) Екзантем	Уртикария	обрив
Нарушения на мускулно-скелетната тъкан		Болка в гърба		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инфекция на пикочните пътища Глюкозурия Протеинурия	Дизурия	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период		Усложнено раждане		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вулвовагинална кандидоза	Вулвовагинит Вулвовагинално нарушение Сърбеж и раздразнение на вулвата Менструално нарушение Вулвовагинална болка Метрорагия Вагинален флуор	Трихомониален вулвовагинит Вагинална инфекция Тазова болка	Ендометриоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Възпаление Болка Оток
Изследвания			Отклонения в микробиологично изследване	

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



#### 4.9. Предозиране

Няма съобщения за предозиране с клиндамицин. Вагинално приложеният клиндамицин фосфат, който се съдържа в Клиндавазин В, може да се абсорбира в достатъчни количества, за да доведе до системни ефекти.

Неволният перорален прием може да предизвика реакции, сравними с тези при терапевтичните концентрации на перорално прилагания клиндамицин.

В случай на предозиране се изисква прилагането на общи симптоматични и поддържащи мерки, според необходимостта. Хемодиализата и перитонеалната диализа не са ефективни методи за отстраняване на клиндамицин от серума.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гинекологични антиинфекциозни и антисептици, без комбинации с кортикостероиди. АТС код: G01AA10

Клиндамицин е линкозамиден антибиотик, който инхибира бактериалния протеинов синтез на нивото на бактериалната рибозома. Антибиотикът се свързва преференциално с 50S рибозомната субединица и повлиява процеса на трансляция. Въпреки, че клиндамицин фосфат е неактивен *in vitro*, бързата хидролиза *in vivo* конвертира това съединение до антибактериално активния клиндамицин.

Антибиотикът клиндамицин има силно антибактериално действие срещу грам-положителни микроорганизми, включително *Gardnerella vaginalis* и *Peptostreptococcus spp.*, както и срещу *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis*.

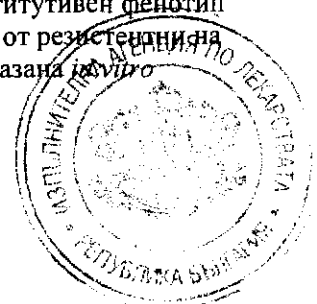
Клиндамицин, като повечето инхибитори на протеиновия синтез, е предимно бактериостатичен и ефикасността е свързана с продължителността на времевия период, през който концентрацията на активното вещество остава над минималната инхибиторна концентрация (MIC) на патогена.

#### Механизми на резистентност

Резистентността към клиндамицин се дължи най-често на модификации на прицелното място на рибозомата, обикновено чрез химична модификация на РНК базите или от точкови мутации в РНК или понякога в протеините.

Резистентността към стафилококи и стрептококи се дължи най-вече на повишеното включване на метилови групи в 23S РНК (така наречената конститутивна MLSB резистентност), при което афинитетът на свързване на клиндамицин към рибозомата е силно намален. Резистентността към клиндамицин може да бъде индуцирана от макролиди в резистентни към макролиди бактериални изолати. Индуцираната резистентност може да бъде демонстрирана чрез тест с диск (D-зонов тест) и в бульон.

По-голямата част от метицилин-резистентните *S. aureus* (MRSA) показват конститутивен фенотип на MLSB и поради това са резистентни на клиндамицин. Инфекции, причинени от резистентни на макролиди стафилококи, не трябва да се лекуват с клиндамицин, дори ако е доказана *in vitro*





чувствителност, тъй като има риск мутанти с конститутивна MLSB резистентност да бъдат налични по време на терапията.

При щамове с конститутивна MLSB резистентност е налична пълна кръстосана резистентност между клиндамицин и инкозамиди (линкомицин), макролиди (например азитромицин, кларитромицин, еритромицин, рокситромицин, спирамицин) и стрептограмин В.

При определяне на диагнозата бактериална вагиноза и започване на лечение, тестове за определяне на бактериален причинител и чувствителност не се провеждат рутинно. Стандартни методи за откриване на чувствителност на потенциални патогени за бактериална вагиноза, *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp.* не са дефинирани. Методи за определяне на чувствителността на *Bacteroides spp.*, грам-положителни анаеробни коки и *Mycoplasma spp.* са описани от Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Границите на чувствителност към клиндамицин за грам негативи и грам-положителни анаероби са публикувани както от EUCAST (Европейски комитет за тестване на антимикробна чувствителност), така и от CLSI. Клиничните изолати, които са чувствителни към клиндамицин и резистентни към еритромицин, също трябва да бъдат тествани за индуцируема резистентност на клиндамицин, използвайки D тест. Въпреки това, границите са предназначени по-скоро за насоки при провеждане на системно антибиотично лечение, отколкото за локално приложение.

#### Гранични стойности

Клиндамицин е тестван, като е използвана стандартна серия разреждане. Определени се следните минимални инхибиторни концентрации за чувствителни и устойчиви микроби:

#### Гранични стойности на EUCAST (Европейски комитет за тестване на антимикробна чувствителност)

Причинители	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Група А, В, С, G)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Стрептококи от група "Viridans" (други стрептококи)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Грам-отрицателни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Грам-положителни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

#### Разпространение на придобитата резистентност

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски, поради това е желателно да се търси локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Когато е необходимо, трябва да се потърси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентност е такова, че ефективността на антибиотика при поне някои видове инфекции е съмнителна.

#### Микробна чувствителност

Клиндамицин е активен *in vitro* срещу повечето щамове на следните микроорганизми, за които е съобщавано, че са свързани с бактериална вагиноза:

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



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При вагинално приложение степента на системна абсорбция остава ниска, ефектът е локален. Както при здрави жени, така и при жени с бактериални вагинози, степента на абсорбция е около 4% от приложената доза.

### Разпределение

Максималните серумни концентрации при здрави доброволци след интравагинално приложение на 100 mg клиндамицин фосфат (20 mg клиндамицин/g крем) е около 20 ng/ml. След многократно вагинално приложение има малко или никакво системно натрупване на клиндамицин. Системният полуживот е от 1,5 до 2,6 часа.

### Биотрансформация

Клиндамицин фосфат е неактивен *in vitro*, а *in vivo* бързо се хидролиза до фармакологично активната форма на свободната база на клиндамицин.

### Елиминиране

Приблизително 2/3 от резорбираният клиндамицин се екскретира с изпражненията и 1/3 с урината. Плазменият му полуживот ( $t_{1/2}$ ) след многократно вагинално приложение е от 1,5 до 2,6 часа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни с клиндамицин за определяне на канцерогенен потенциал.

Проведените тестове за микронуклеус и Ames при плъхове не показват данни за генотоксичен потенциал.

Проучвания за ефект върху фертилитета при плъхове, третирани с перорални дози клиндамицин до 300 mg/kg/ден (31 пъти експозицията при хора на база  $mg/m^2$ ), не показват ефекти върху фертилитета или способността за чифтосване.

В проучвания за ембрио-феталното развитие с перорално приложение при плъхове и проучвания на ембрио-феталното развитие с подкожно приложение при плъхове и зайци не се установяват данни за токсичност на развитието, освен в дози, които предизвикват токсичност при майката.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол  
Сорбитанов стеарат  
Полисорбат 60  
Пропиленгликол  
Стеаринова киселина  
Цетостеарилов алкохол  
Цетилов палмитат  
Течен парафин



Пречистена вода  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

**6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3. Срок на годност**

2 (две) години.

Срок на годност след първо отваряне на опаковката: 7 (седем) дни.

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25<sup>0</sup>С.

Да не се замразява

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Алуминиева туба с HDPE капачка на винт, съдържаща 40 g Клиндавазин В 20 mg/g вагинален крем.

Една туба с листовка за пациента и седем еднократни апликатора, опакована в картонена кутия.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД  
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201  
7200 Разград, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2021 г.

