

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клиндавазин Д 10 mg/ml разтвор за кожа
Clindavasin D 10 mg/ml cutaneous solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър разтвор за кожа съдържа клиндамицин фосфат (clindamycin phosphate), еквивалентен на 10 mg клиндамицин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за кожа.
Безцветен прозрачен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Клиндавазин Д 10 mg/ml разтвор за кожа се използва за лечение на acne vulgaris.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Клиндавазин Д 10 mg/ml разтвор за кожа се нанася на тънък слой върху засегнатата област два пъти дневно.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за локално приложение.

Необходимо е да се отстрани капачката и да се постави в гърлото на бутилката автоматичния дозирац тампон-апликатор, наличен в опаковката. Преди употреба разтворът трябва да се разклати добре.

Необходимо е засегнатият участък от кожата да се измие, след което да се подсуши внимателно и да се нанесе тънък филм от разтвора, като внимателно се притиска тампона върху кожата. След приложението, бутилката се затваря с допълнителната капачка, налична в опаковката.

4.3. Противопоказания

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230120
Разрешение №	62772 / 13-06-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Подобно на други антибиотици, клиндамицин, прилаган през устата и парентерално, е свързан с развитието на тежка диария и псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Използването на клиндамицин за кожа води до абсорбция на антибиотика от кожната повърхност. Диария и колит са съобщавани нечесто при използване на клиндамицин за кожа. Поради това лекарят трябва да следи за възможно развитие на диария и колит, свързани с приложението на антибиотика. Ако се появи тежка или продължителна диария, лекарството трябва да се спре и да се осигурят съответни диагностични процедури и лечение.

Наблюдавано е поява на диария, колит и псевдомембранозен колит до няколко седмици след прекратяване на перорално и парентерално лечение с клиндамицин.

Проучванията показват, че токсинът (-ните), произвеждан от *Clostridium difficile*, е основната причина за колит, свързан с антибиотици. Колитът обикновено е характеризиращ се с постоянна, тежка диария и коремни спазми. Ендоскопско изследване може да установи псевдомембранозен колит. Микробиологично изследване на изпражненията за *C. difficile* и/или изследване за *C. difficile* токсин могат да са полезни за уточняване на диагнозата.

Леките случаи на колит могат да се повлияят от прекратяване на приложението на клиндамицин.

Употребата на клиндамицин може да доведе до свръхрастеж на резистентни микроорганизми.

Клиндавазин за кожно приложение трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с атопия.

Разтворът за кожа има неприятен вкус, поради което е необходимо повишено внимание при приложението му в областта около устата.

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

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.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проведените проучвания за репродуктивна токсичност с перорално и подкожно приложение при плъхове и зайци не показват данни за нарушение на фертилитета или увреждане на фетуса, дължащи се на клиндамицин, освен в дози, които предизвикват токсичност при майката. Репродуктивните проучвания при животни не винаги са показателни за ефектите при човека.

В клинични проучвания при бременни жени системното приложение на клиндамицин през втория и третия триместър не се свързва с повишена честота на вродени аномалии.

Клиндамицин трябва да се използва през първия триместър на бременността само ако е абсолютно необходимо. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени през първия триместър на бременността.



Кърмене

Не е известно дали клиндамицин се екскретира в кърмата при хора след приложението му върху кожа. 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.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиндавазин Д разтвор за кожа 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 пост-маркетинговото наблюдение, по MedDRA системно-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.

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 инфестация				Фоликулит
Нарушения на имунната система				Парене в окото, болка в окото
Стомашно-чревни нарушения			Стомашно-чревно нарушение	Коремна болка, Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Себорея, кожно дразнене, уртикария, суха кожа			Контактен дерматит



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

4.9. Предозиране

Приложеният върху кожата клиндамицин може да се абсорбира в достатъчни количества, за да доведе до системни ефекти.

В случай на предозиране се изисква прилагането на общи симптоматични и поддържащи мерки, според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни средства за лечение на акне. АТС код: D10AF01

Механизъм на действие

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

Доказано е, че клиндамицин има *in vitro* активност срещу изолати на следните организми:

Анаеробни грам положителни неспорообразуващи бацили, включващи:

Propionibacterium acnes

Фармакодинамични ефекти

Ефикасността е свързана с времевия период, през който нивото на агента е над минималната инхибираща концентрация (MIC) на патогена (%T/MIC).

Резистентност

Резистентността към клиндамицин при *Propionibacterium acnes* може да е предизвикана от мутации на рРНК мястото на свързване на антибиотика или чрез метилация на специфични нуклеотиди в участък 23S РНК на 50S рибозомната субединица. Тези промени може да определят кръстосана резистентност към макролиди и стрептограмини В (MLSB фенотип). Резистентните към макролиди изолати трябва да бъдат изследвани за индуцируема резистентност към клиндамицин с използване на D-зонален тест.

Разпределението на придобитата резистентност за определени видове може да варира в зависимост от географското положение и с времето и по тази причина е желателно наличието на местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост



трябва да бъде потърсено експертно мнение, когато местното разпределение на резистентността е такова, че ползата от лекарственото средство е поставена под въпрос при поне някои видове инфекции. Особено при тежки инфекции или неуспешно лечение се препоръчва микробиологична диагноза с потвърждаване на патогена и неговата чувствителност към клиндамицин.

Резистентността обикновено се дефинира чрез интерпретативни критерии за чувствителност (гранични стойности), установени от EUCAST за системно приложени антибиотици. Тези гранични стойности може да са по-малко значими за локално приложен клиндамицин. Независимо, че клиндамицин не е изрично цитиран, EUCAST предполага, че при локално приложените антимикробни средства резистентността може да бъде по-добре дефинирана чрез епидемиологични гранични стойности (ECOFFS), отколкото клиничните гранични стойности, определени за системно приложение. MIC разпределенията и ECOFFS, обаче не са публикувани от EUCAST за *P. acnes*. Въз основа на корелации между клиничните резултати при пациенти с акне и MIC на клиндамицин за техните изолати на *P. acnes*, стойности в рамките на 256 mg/l се считат чувствителни за локално приложен клиндамицин.

Едно наблюдателно проучване, проведено в Белгия (2011-2012), на анаеробни бактерии включва 22 изолата на *P. acnes*; 95,5% са били чувствителни към клиндамицин. При друго, по-рано проведено европейско наблюдателно проучване, включващо 304 изолата на *P. acnes*, се съобщава за честота на резистентност към клиндамицин от 15%. В това проучване, обаче се използва гранична стойност от 0,12 mg/ml; при използване на текущата гранична стойност от 4 mg/ml няма резистентни изолати.

Гранични стойности

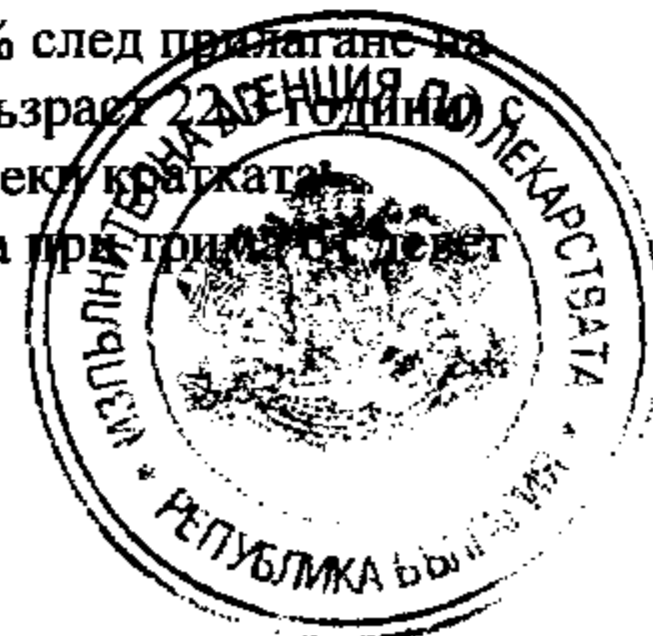
Граничните стойности на EUCAST за грам положителни анаероби са изброени по-долу. Тези гранични стойности са базирани на употреба при системни инфекции.

Гранични стойности на EUCAST за системно приложен клиндамицин

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Грам положителни анаероби (с изключение на <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Клинична ефикасност и безопасност

P. acnes произвежда извънклетъчна липаза, която хидролизира себумните триглицериди до глицерол, използван от организма като субстрат за растеж, и свободни мастни киселини, които имат провъзпалителни и комедогенни свойства. Проведено е двойно-сляпо проучване за изследване на ефекта на локалния 1% клиндамицин хидрохлорид хидрат в хидроалкохолен носител в сравнение с ефекта само на носителя. Четиринадесет пациенти прилагат клиндамицин или носител самостоятелно два пъти дневно в продължение на осем седмици. Процентите на повърхностните липиди на свободни мастни киселини, количественият брой на бактериите и клиничният отговор са оценявани на всеки две седмици. Сигнификантно намаление (88%) в процента на свободни мастни киселини в повърхностните липиди се наблюдава в групата, третирана с клиндамицин, и не се отчита в групата, третирана с носител. Свободните мастни киселини на повърхността на кожата са намалели от приблизително 14% до 2% след прилагане на разтвор на клиндамицин във хидроалкохолна основа при 9 пациенти (средна възраст 22 години) с акне вулгарис. Няма значителни промени в повърхностната микрофлора. Въпреки кратката продължителност на лечението, обективно клинично подобрене се наблюдава при тринадесет



лекувани пациенти, докато такава не се наблюдава при нито един от пациентите, лекувани с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

След многократно приложение върху кожата на клиндамицин фосфат при концентрация, еквивалентна на 10 mg клиндамицин на ml в разтвор на изопропилов алкохол и вода, много малки количества присъстват в серума (0-3 ng/ml) и по-малко от 0,2% от дозата се откриват в урината като клиндамицин.

Активността на клиндамицин е доказана в комедони на пациенти с акне. Средната концентрация за антибиотична активност в екстрахираните комедони след приложение на разтвор за кожа на клиндамицин в продължение на 4 седмици е 597 mcg/g материал от комедон (в границите 0-1490). Клиндамицин *in vitro* инхибира всички изследвани култури на *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mcg/ml). Свободните мастни киселини по повърхността на кожата намаляват от приблизително 14% до 2% след приложение на клиндамицин.

Гериатрична употреба

Клиничните проучвания за приложен върху кожата клиндамицин не включват достатъчен брой участници на възраст 65 години и повече, за да може да се определи дали те отговарят по различен начин в сравнение с по-младите участници.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Увреждане на фертилитета

Проучвания за ефект върху фертилитета при плъхове, третирани с перорални дози клиндамицин до 300 mg/kg/ден (72 пъти експозицията при хора на база mg/m²), не показват ефекти върху фертилитета или способността за чифтосване.

Бременност

В проучвания за ембрио-феталното развитие с перорално приложение при плъхове и проучвания на ембрио-феталното развитие с подкожно приложение при плъхове и зайци, ембрио-фетална токсичност е наблюдавана при дози, които предизвикват токсичност при майката. При плъхове, майчината смърт е настъпила при съотношение на експозицията приблизително 3000, спрямо експозицията на пациенти. При зайци, токсичността при майката, включително абортите, се наблюдава при съотношение на експозиция от приблизително 400. Ембрио-фетална токсичност, включително постимплантационна загуба и намалена жизнеспособност, се наблюдава при зайци при съотношение на експозиция от 1000.

Карциногенност

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

Мутагенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Пропиленгликол
Изопропилов алкохол
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 (две) години.
След първо отваряне – 90 дни

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰С.
Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бяла пластмасова бутилка, съдържаща 30 ml разтвор, затворена и херметизирана с бяла полипропиленова капачка на винт.
Една бутилка с листовка за пациента, заедно с допълнителна капачка и автоматичен дозиращ тампон-апликатор, опаковани 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 ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2023

