

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clindax 100 mg ovulo vaginale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ovulo contiene clindamicina fosfato equivalente a clindamicina 100 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Ovulo.

Ovuli semisolidi di colore da biancastro a giallastro (circa 21 mm x 13 mm).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Clindax è indicato per il trattamento delle vaginosi batteriche (in passato indicate come vaginiti da *Haemophilus*, vaginiti da *Gardnerella*, vaginiti aspecifiche, vaginiti da *Corynebacterium* o vaginosi da anaerobi).

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è un ovulo per somministrazione intravaginale prima di andare a letto, per tre giorni consecutivi (vedere paragrafo 6.6).

##### *Anziani*

L'uso di Clindax non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 65 anni.

##### *Pazienti con compromissione renale*

L'uso di Clindax non è stato studiato in pazienti con funzionalità renale compromessa.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Clindax nei bambini di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite.

##### Modo di somministrazione

Clindax deve essere somministrato per via intravaginale (vedere paragrafo 6.6).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, lincomicina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Clindax è controindicato anche negli individui con anamnesi di colite associata ad antibiotici.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima o dopo aver iniziato la terapia con Clindax, può essere necessario ricercare mediante adeguati test di laboratorio la presenza di altre infezioni, incluse infezioni da *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamidia trachomatis* ed infezioni gonococciche.

L'uso di Clindax può provocare la crescita eccessiva di organismi non sensibili, in particolare lieviti.

Durante o dopo la terapia antimicrobica, è possibile la comparsa di sintomi indicativi di colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). La colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa la clindamicina, e può variare da una intensità lieve fino a diventare rischiosa per la vita. È quindi importante tenerlo in considerazione nei pazienti che presentano diarrea a seguito di somministrazione di agenti antibatterici. I casi di gravità moderata possono migliorare con l'interruzione del farmaco.

Il trattamento con la clindamicina deve essere interrotto in caso di insorgenza di colite pseudomembranosa. Deve essere prescritta un'adeguata terapia antibatterica. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati in questa situazione.

Si raccomanda cautela nei pazienti, in caso di prescrizione di Clindax in individui con malattia infiammatoria intestinale, come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa.

Come nel caso di tutte le infezioni vaginali, durante il trattamento con Clindax non sono raccomandati i rapporti sessuali. I preservativi di lattice e i diaframmi possono essere indeboliti se posti in contatto con la sostanza base dell'ovulo usato in Clindax (vedere paragrafo 6.2). L'uso di tali dispositivi entro le 72 ore successive al trattamento con Clindax non è raccomandato, poiché può comportare una riduzione dell'efficacia contraccettiva e della protezione verso malattie trasmesse sessualmente.

Durante il trattamento con Clindax non è raccomandato l'uso di altri prodotti per via vaginale (es: tamponi e lavande vaginali).

Non sono stati condotti studi relativi alla sicurezza e all'efficacia di Clindax nelle seguenti popolazioni: gravidanza, allattamento, pazienti con compromessa funzionalità epatica, con immunodeficienze o affetti da colite.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Clindax nei pazienti pediatrici non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nessuna informazione è disponibile sull'uso concomitante di altri farmaci somministrati per via vaginale con Clindax.

La clindamicina fosfato per via sistemica ha mostrato avere effetti di blocco neuromuscolare che possono potenziare l'azione di altri agenti con tali caratteristiche. Pertanto, si raccomanda particolare cautela nei pazienti che assumono tali farmaci (vedere paragrafi 4.9 e 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Clindax non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza, in quanto non esistono studi adeguati e ben controllati condotti in donne gravide durante tale periodo.

Negli studi clinici, l'uso intravaginale di prodotti vaginali contenenti clindamicina in donne gravide durante il secondo trimestre, e l'uso sistemico di clindamicina fosfato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, non sono stati associati ad anomalie congenite.

Clindax può essere somministrato a donne gravide durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza se strettamente necessario. Durante la gravidanza è consigliabile l'applicazione dell'ovulo vaginale con le dita.

#### Allattamento

Non è noto se la clindamicina venga escreta nel latte materno umano dopo la somministrazione per via vaginale, ma è utilizzata in dosi molto inferiori rispetto alla clindamicina per via sistemica, e circa il 30% (range: 6% - 70%) viene assorbito a livello sistemico. È stato riportato che, a seguito di somministrazione per via sistemica, la clindamicina è presente nel latte materno umano in range compresi tra <0,5 e 3,8 µg/ml. Se la clindamicina viene somministrata per via sistemica ad una madre in allattamento, esiste il rischio di effetti avversi sulla flora gastrointestinale del bambino allattato al seno, come diarrea o sangue nelle feci o eruzione cutanea. L'uso di Clindax in una donna in allattamento può essere preso in considerazione se il beneficio atteso per la madre supera i rischi per il bambino.

#### Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno rivelato effetti sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Clindax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza degli ovuli vaginali a base di clindamicina è stata valutata in donne non in stato di gravidanza nel corso di studi clinici. Le frequenze sono riportate come segue: comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione fungina, infezione da Candida	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale, diarrea, nausea	Vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito (sito diverso da quello di applicazione)	Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore al fianco
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		Pielonefrite, disuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Candidiasi vulvovaginale, dolore vulvovaginale, patologia vulvovaginale	Infezione della vagina, secrezione vaginale, disturbo mestruale
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Dolore in sede di applicazione, prurito (sito di applicazione topica), edema localizzato, dolore, piresia

La colite pseudomembranosa è un effetto di classe per gli antibatterici.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio a seguito della somministrazione di Clindax ovuli.

La clindamicina fosfato per via vaginale contenuta in Clindax può essere assorbita in quantità sufficiente a produrre effetti sistemici.

In caso di sovradosaggio, sono indicate le misure generali sintomatiche e di supporto necessarie.

L'assunzione orale accidentale può determinare effetti paragonabili a quelli che si manifestano alle concentrazioni terapeutiche della clindamicina assunta per via orale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi ed antisettici, escluse le associazioni con corticosteroidi, antibiotici. Codice ATC: G01AA10.

#### Meccanismo d'azione

La clindamicina è un antibiotico lincosamide che inibisce la sintesi proteica batterica a livello del ribosoma batterico. L'antibiotico si lega preferenzialmente alla subunità ribosomiale 50S e influisce sul processo di traduzione. Sebbene la clindamicina fosfato sia inattiva *in vitro*, una rapida idrolisi *in vivo* la trasforma nell'antibatterico attivo clindamicina.

La clindamicina, come la maggior parte degli inibitori della sintesi proteica, è prevalentemente batteriostatica e l'efficacia è associata al periodo di tempo in cui la concentrazione di principio attivo rimane al di sopra della MIC del microorganismo infettante.

#### Resistenza

La resistenza alla clindamicina nei batteri vaginali può svilupparsi nel corso della terapia topica. La resistenza alla clindamicina è molto spesso dovuta alla modifica del sito bersaglio sul ribosoma, solitamente mediante modificazione chimica delle basi dell'RNA o mediante mutazioni puntiformi nell'RNA o occasionalmente nelle proteine. È stata dimostrata una resistenza crociata *in vitro* tra lincosamidi, macrolidi e streptogramine B in alcuni organismi. È stata dimostrata una resistenza crociata tra clindamicina e lincomicina.

#### Sensibilità *in vitro*

La clindamicina è attiva *in vitro* contro la maggior parte dei ceppi dei seguenti organismi associati con la vaginosi batterica:

*Bacteroides spp.*

*Gardnerella vaginalis*

*Mobiluncus spp.*

*Mycoplasma hominis*

*Peptostreptococcus spp.*

Non è stata definita la metodologia standard per il test di sensibilità dei potenziali agenti patogeni della vaginosi batterica, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp. o Mycoplasma hominis*.

I breakpoints per gli organismi in questione non sono stati determinati per gli agenti topici.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

È stato valutato l'assorbimento sistemico della clindamicina dopo somministrazione intravaginale di una dose giornaliera di clindamicina fosfato ovulo vaginale (equivalente a 100 mg di clindamicina) a 11 donne volontarie sane per 3 giorni. Approssimativamente il 30% del farmaco applicato (range dal 6% al 70%) è stato assorbito sistemicamente al 3° giorno di somministrazione, sulla base dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC). L'assorbimento sistemico è stato stimato utilizzando, come confronto, un dosaggio subterapeutico di 100 mg di clindamicina fosfato per via endovenosa nello stesso soggetto volontario, così come una dose pari a 100 mg di clindamicina fosfato crema

vaginale. L'AUC media dopo il 3° giorno di somministrazione dell'ovulo era pari a 3,2 µg•h/ml (range tra 0,42 e 11 µg•h/ml). La C<sub>max</sub> osservata al 3° giorno di somministrazione dell'ovulo era pari in media a 0,27 µg/ml (range tra 0,03 e 0,67 µg/ml) ed era osservabile circa 5 ore dopo la somministrazione (range da 1 a 10 ore). Invece, l'AUC e la C<sub>max</sub> dopo una dose singola endovenosa era pari in media rispettivamente a 11 µg•h/ml (range tra 5,1 e 26 µg•h/ml) e 3,7 µg/ml (range tra 2,4 e 5,0 µg/ml). L'emivita media apparente di eliminazione dopo dosaggio con l'ovulo era pari a 11 ore (range da 4 a 35 ore) ed è limitata dalla velocità di assorbimento.

I risultati di questo studio mostrano che l'esposizione sistemica alla clindamicina (sulla base dell'AUC) somministrata con ovulo era, in media, tre volte inferiore rispetto a quella ottenuta dopo la somministrazione di una dose singola subterapeutica di 100 mg di clindamicina per via endovenosa. In rapporto a dosaggi paragonabili di clindamicina crema vaginale, l'assorbimento sistemico dell'ovulo era circa 7 volte superiore di quella osservabile con la somministrazione della crema vaginale, con valori medi di AUC e C<sub>max</sub> pari rispettivamente a 0,4 µg•h/ml (range tra 0,13 e 1,16 µg•h/ml) e 0,02 µg/ml (range tra 0,01 e 0,07 µg/ml) per la clindamicina crema vaginale. Inoltre, la dose giornaliera raccomandata e i dosaggi totali di clindamicina ovulo vaginale sono considerevolmente molto inferiori rispetto a quelli normalmente somministrati nelle terapie con clindamicina per via orale o parenterale (100 mg di clindamicina per 3 giorni equivalente a circa 30 mg assorbiti ogni giorno dall'ovulo, in relazione ai 600 fino a 2700 mg/giorno, fino a 10 giorni o più, per via orale o parenterale). L'esposizione sistemica complessiva alla clindamicina dagli ovuli vaginali è considerevolmente inferiore rispetto all'esposizione sistemica derivante dai dosaggi terapeutici della clindamicina cloridrata per via orale (da 2 volte fino a 20 volte più bassa) o della clindamicina fosfato per via parenterale (da 40 fino a 50 volte inferiore).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicologia:

La clindamicina fosfato (5 mg) veicolata in un ovulo di gliceridi semisintetici solidi (la base dell'ovulo è costituita da una miscela di gliceridi di acidi grassi saturi), è stata studiata in un modello di ratto ovariectomizzato. I risultati hanno indicato che durante il trattamento, la formulazione ha causato una lieve irritazione della vagina, che regrediva rapidamente dopo l'interruzione del trattamento stesso.

#### Carcinogenicità/Mutagenicità:

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine con la clindamicina negli animali per valutare il potenziale carcinogenico. Gli studi di genotossicità, comprendenti un test del micronucleo nel ratto e un test di Ames, hanno dato risultati negativi.

#### Tossicità sulla riproduzione

Studi sulla fertilità condotti in ratti trattati per via orale con una dose di clindamicina fino a 300 mg/kg/die non hanno rilevato effetti sulla fertilità o sulla capacità di accoppiamento. Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali utilizzando la via di somministrazione intravaginale.

In studi sullo sviluppo fetto-embriale, a seguito di somministrazione del prodotto per via orale in ratti e per via sottocutanea in ratti e conigli, è stata osservata tossicità dello sviluppo fetto-embriale alle dosi che causavano tossicità materna. Nei ratti si è osservato il decesso della madre a dosi pari a circa 400 volte la dose terapeutica utilizzata nei pazienti. Nei conigli, la tossicità materna, compreso l'aborto, avveniva alla dose pari a 50 volte la dose terapeutica. Si è verificata tossicità fetto-embriale, incluse perdite post-impianto e ridotta sopravvivenza, in conigli trattati a dosi pari a 120 volte la dose terapeutica. Non sono stati rilevati effetti di tipo teratogeno della clindamicina in ratti e conigli.

In volontarie sane a cui era stata somministrato un ovulo vaginale di clindamicina fosfato (equivalente a 100 mg di clindamicina), una volta al giorno per 3 giorni, i limiti di esposizione alla clindamicina, calcolati da NOAELs, relativi a studi di sviluppo su ratto e coniglio (rispettivamente 250 e 5 mg/kg/giorno), sono risultati 39 volte e 5 volte l'AUC media (3,2 µg•h/mL), rispettivamente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gliceridi semisintetici solidi.

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna informazione è disponibile circa l'uso concomitante con altri prodotti somministrati per via intravaginale. L'uso di preservativi in lattice durante la terapia con Clindax non è raccomandato. Non ci sono informazioni disponibili riguardanti l'effetto di Clindax sui diaframmi in lattice.

## **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sono disponibili tre ovuli in strip bianche in PVC-PE, confezionate in un astuccio di cartone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non utilizzare il prodotto qualora le strip contenenti gli ovuli vaginali siano strappate, aperte o non completamente sigillate.

Inserimento:

- Rimuovere l'ovulo dall'involucro.
- Sdraiarsi sulla schiena portando le ginocchia verso il torace.
  - Inserire l'ovulo nella vagina con la punta del terzo dito (medio), per quanto possibile, senza causare fastidio.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Farmitalia S.r.l.  
Viale Alcide De Gasperi 165/B  
95127 Catania  
Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 049722010 - "100 Mg Ovuli" 3 Ovuli In Strip Pvc-Pe

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco