

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Damklin 100 mg vagitoriji

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan vagitorij sadrži 100 mg klindamicina, u obliku klindamicinfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorij.

Damklin 100 mg vagitoriji su gotovo bijele do žućkaste boje, duljine 21,2 mm i širine 13,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Damklin je indiciran za liječenje bakterijske vaginoze (ranije zvane *Haemophilus* vaginitis, *Gardnerella* vaginitis, nespecifični vaginitis, *Corynebacterium* vaginitis ili anaerobna vaginoza).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza je jedan vagitorij intravaginalno, neposredno prije spavanja tijekom tri uzastopne večeri (vidjeti dio 6.6).

##### Starije osobe

Primjena klindamicin vagitorija nije ispitivana u bolesnica starijih od 65 godina.

##### *Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega*

Primjena lijeka klindamicin vagitorija nije ispitivana u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost klindamicin vagitorija u djevojaka mlađih od 16 godina nije utvrđena.

##### Način primjene

Lijek Damklin namijenjen je za vaginalnu primjenu (vidjeti dio 6.6).

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj uporabi antibakterijskih lijekova.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, linkomicin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena klindamicina je kontraindicirana u osoba s kolitisom povezanim s uporabom antibiotika.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije ili nakon početka terapije klindamicin vagitorijima, potrebno je ispitati prisutnost drugih infekcija, uključujući *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* i gonokokne infekcije, odgovarajućim laboratorijskim testovima.

Primjena klindamicin vagitorija može dovesti od porasta neosjetljivih organizama, prije svega gljiva.

Tijekom ili nakon antimikrobnog liječenja, mogu se pojaviti simptomi koji upućuju na pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.8). Pri primjeni gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući klindamicin, prijavljen je pseudomembranozni kolitis koji može biti blagi ali i po život opasan. Stoga je važno sve navedeno uzeti u obzir u bolesnika kod kojih se javlja dijareja nakon primjene antibakterijskih lijekova. Kod umjerenih slučajeva može doći do poboljšanja nakon prestanka uzimanja lijeka.

Liječenje klindamicinom mora se prekinuti u slučaju pseudomembranozne dijareje. Potrebno je propisati odgovarajuću antibakterijsku terapiju. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u ovom slučaju.

Savjetuje se oprez kada se Damklin propisuje u bolesnica s upalnom bolesti crijeva kao što su Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis.

Kao i kod svih vaginalnih infekcija, tijekom liječenja klindamicin vagitorijima ne preporučuje se spolni odnos. Funkcija lateks kondoma i vaginalnih dijafragmi može biti oslabljena ako su izloženi podlozi koja se koristi za izradu vagitorija koji se koriste u lijeku Damklin (vidjeti dio 6.2). Ne preporučuje se primjena takvih proizvoda unutar 72 sata nakon primjene lijeka Damklin jer takva uporaba može biti povezana sa smanjenom učinkovitošću kontracepcije ili smanjenom zaštitom od spolno prenosivih bolesti.

Ne preporučuje se primjena drugih vaginalnih proizvoda (kao što su tamponi ili otopine za ispiranje rodnice) tijekom liječenja klindamicin vagitorijima.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti klindamicin vagitorija u sljedećim populacijama: trudnice, dojilje, bolesnice s oštećenom funkcijom jetre, imunodeficijencijom ili kolitisom.

#### Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost klindamicin vagitorija u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Pokazano je da sustavna primjena klindamicinfosfata može izazvati neuromuskularnu blokadu i na taj način može pojačati djelovanje drugih neuromuskularnih blokatora. Stoga ga treba primjenjivati s oprezom u bolesnica koje su na terapiji ovim lijekovima (vidjeti dio 4.9 i 5.2).

#### Antagonisti vitamina K

Prijavljene su povećane vrijednosti koagulacijskih testova (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika liječenih klindamicinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom i fluindionom). Zbog toga, kod bolesnika liječenih antagonistima vitamina K potrebno je češće provjeravati rezultate testova koagulacije.

Ustanovljena je unakrsna rezistencija između klindamicina i linkomicina te između eritromicina i klindamicina. Antagonizam između klindamicina i eritromicina dokazan je *in vitro*.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena klindamicin vagitorija ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće, budući da nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom ovog razdoblja. Tijekom kliničkih ispitivanja, intravaginalna primjena lijekova koji sadrže klindamicin u trudnica tijekom drugog tromjesečja i sustavna primjena klindamicina tijekom drugog i trećeg tromjesečja nisu bile povezane s kongenitalnim malformacijama.

Damklin se može koristiti za liječenje trudnica ako je neophodno tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klindamicin u majčino mlijeko u ljudi nakon vaginalne primjene, ali se koristi u mnogim nižim dozama od klindamicina za sustavnu primjenu, a sustavna apsorpcija je približno 30% (u rasponu od 6% do 70%). Nakon sustavne primjene, prijavljena je prisutnost klindamicina u majčinom mlijeku u koncentracijama od <0,5 do 3,8 µg/ml. Ukoliko se klindamicin sustavno primijenjen u dojilja, postoji rizik od štetnih učinaka na gastrointestinalnu floru dojenčadi te se mogu javiti proljev, krv u stolici ili osip. Primjena lijeka Damklin u dojilja može se razmotriti ako očekivana dobrobit za majku nadmašuje rizike za dijete.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakav učinak na plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Damklin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Sigurnost primjene klindamicin vagitorija procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u bolesnica koje nisu bile trudne. Prijavljene su sljedeće nuspojave prema učestalosti: često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

<b>Organski sustav</b>	<b>Često <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Manje često <math>\geq 1/1,000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	glivične infekcije, infekcije kandidom	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol u abdomenu, dijareja, mučnina	povraćanje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	svrbež (na mjestu na kojem nije primijenjen lijek)	osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		pijelonefritis, disurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna bol, vulvovaginalni poremećaji	vaginalne infekcije, vaginalni iscjedak, poremećaji menstruacije
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		bol na mjestu primjene, svrbež (na mjestu na kojem je primijenjen lijek), lokalizirani edem, bol, povišena tjelesna temperatura

Pseudomembranozni kolitis je nuspojava koja se može javiti prilikom primjene bilo kojeg antibakterijskog lijeka.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).\*

### 4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju klindamicin vagitorijima.

Vaginalno primijenjen klindamicin sadržan u lijeku Damklin može se apsorbirati u dovoljnim količinama da dovede do sustavnih učinaka.

U slučaju predoziranja, potrebno je primijeniti opće simptomatske i potporne mjere. Slučajni oralni unos može dovesti do učinaka usporedivih s onima terapijskih koncentracija oralno primijenjenog klindamicina.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ginekološki antiinfektivi i antiseptici, osim kombinacije s kortikosteroidima, antibiotici, ATK oznaka: G01AA10.

#### Mehanizam djelovanja

Klindamicin je linkozamidni antibiotik koji inhibira sintezu proteina u bakterijama na razini bakterijskih ribosoma. Antibiotik se prvenstveno veže za 50S ribosomsku podjedinicu i utječe na proces translacije. Iako je klindamicinfosfat neaktivan *in vitro*, brzom *in vivo* hidrolizom se konvertira u antibakterijski aktivan klindamicin.

Klindamicin, poput većine inhibitora sinteze proteina, ima pretežno bakteriostatsko djelovanje, a njegova učinkovitost je povezana s duljinom vremena tijekom kojeg koncentracija djelatne tvari ostaje iznad minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za infektivni organizam.

#### Otpornost

Otpornost na klindamicin najčešće je uzrokovana modifikacijom ciljnog mjesta na ribosomu, uglavnom kemijskom modifikacijom RNA baza ili točkastim mutacijama u RNA ili povremeno u proteinima.

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

#### In vitro osjetljivost

Klindamicin je *in vitro* aktivan protiv većine sojeva sljedećih organizama za koje je dokazano da su povezani s bakterijskom vaginozom:

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

Standardna metodologija za ispitivanje osjetljivosti potencijalnih uzročnika bakterijske vaginoze *Gardnerella vaginalis* i *Mobiluncus spp.* nije definirana. EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) je objavio granične vrijednosti osjetljivosti na klindamicin za Gram-

negativne i Gram-pozitivne anaerobe. Kliničke izolate za koje se testom utvrdi osjetljivost na klindamicin i rezistencija na eritromicin treba testirati i na inducibilnu rezistenciju na klindamicin pomoću D-testa. Međutim, granične vrijednosti namijenjene su kao smjernica za sustavno, a ne lokalizirano liječenje antibioticima.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Sistemska apsorpcija klindamicina procijenjena je nakon intravaginalne primjene jedne doze klindamicinfosfata vagitorija (što odgovara 100 mg klindamicina) jednom dnevno, u 11 zdravih dobrovoljaca

ženskog roda, tijekom 3 dana. Približno 30% (raspon 6% do 70%) primijenjene doze apsorbirano je sustavno trećeg dana doziranja na temelju površine ispod krivulje (AUC) koncentracija-vrijeme. Sustavna apsorpcija procijenjena je primjenom subterapijske intravenske doze od 100 mg klindamicina kao usporedbe u istih dobrovoljaca, kao i klindamicin vaginalne kreme u dozi od 100 mg. Srednja vrijednost PIK nakon trećeg dana primjene vagitorija bila je 3,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (raspon od 0,42 do 11  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Vrijednost  $C_{\text{max}}$  uočena trećeg dana primjene vagitorija u prosjeku je iznosila 0,27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (raspon od 0,03 do 0,67  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) i uočena je oko 5 sati nakon primjene (raspon 1 do 10 sati). Nasuprot tome, vrijednosti AUC i  $C_{\text{max}}$  nakon pojedinačne intravenske doze u prosjeku su iznosili 11  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (raspon od 5,1 do 2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) odnosno 3,7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (raspon od 2,4 do 5,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Prosječno poluvrijeme eliminacije nakon primjene vagitorija bilo je 11 sati (raspon 4 do 35 sati) i smatra se da je ograničeno stopom apsorpcije.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je sustavna izloženost klindamicinu (na temelju vrijednosti AUC) iz vagitorija bila u prosjeku tri puta manja od one iz jedne subterapijske intravenske doze od 100 mg klindamicina. U odnosu na usporedivu dozu klindamicinske vaginalne kreme, sustavna apsorpcija poslije primjene vagitorija bila je približno 7 puta veća od one nakon primjene vaginalne kreme s prosječnim vrijednostima AUC i  $C_{\text{max}}$  od 0,4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (raspon 0,13 do 1,16  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), odnosno 0,02  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (raspon od 0,01 do 0,07  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) za vaginalnu kremu s klindamicinom. Osim toga, preporučene dnevne i ukupne doze intravaginalno primijenjenog klindamicina u obliku vagitorija daleko su niže od onih koje se obično primjenjuju u oralnoj ili parenteralnoj terapiji klindamicinom (100 mg klindamicina dnevno tijekom 3 dana što je ekvivalentno oko 30 mg klindamicina dnevno apsorbiranih iz vagitorija u odnosu na 600 do 2700 mg/dan od 10 dana ili duže, oralno ili parenteralno). Ukupna sustavna izloženost klindamicinu iz klindamicin vagitorija znatno je niža od sustavne izloženosti terapijskim dozama oralno primijenjenog klindamicina (2 do 20 puta manja) ili parenteralno primijenjenog klindamicina (40 puta do 50 puta niža).

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Toksikologija

Klindamicinfosfat (5 mg) suspendiran u vagitorijima s čvrstim mastima (podloga za vagitorije koja se sastoji od mješavine glicerida zasićenih masnih kiselina) je testiran na modelu ovarijektomiranog štakora. Rezultati su pokazali da je formulacija uzrokovala blagu vaginalnu iritaciju tijekom liječenja koja se brzo povukla nakon prestanka liječenja.

### Karcinogenost/mutagenost

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenog potencijala s klindamicinom. Mikronukleusni test na štakorima i Amesov test genotoksičnosti bili su negativni.

### Toksični utjecaj na reprodukciju

Ispitivanja plodnosti na štakorima koji su oralno dobivali do 300 mg/kg/dan klindamicina nisu pokazale utjecaje na plodnost i sposobnost parenja. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama vaginalnim putem primjene.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora koji su klindamicin dobivali oralno i ispitivanjima embriofetalnog razvoja u u štakora i kunića koji su klindamicin dobijali supkutano, primijećena je embriofetalna toksičnost pri dozama toksičnim za majku. U štakora, smrt majke je nastupila pri granicama izloženosti koje su bile približno 400 puta veće u odnosu na izloženost bolesnica. U kunića se toksičnost za

majku, uključujući pobačaje, pojavila pri granici izloženosti koje su bile 50 puta veće u odnosu na izloženost bolesnica. Embriofetalna toksičnost, uključujući gubitak ploda nakon implantacije i smanjena sposobnost preživljavanja, pojavili su se u kunića pri granicama izloženosti koje su bile 120 puta veće. Klindamicin nije bio teratogen u štakora i kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Čvrsta mast.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu dostupne informacije o istovremenoj primjeni s drugim intravaginalnim proizvodima. Primjena kondoma od lateksa ne preporučuje se tijekom liječenja klindamicim vagitorijima. Ne postoje dostupni podaci o utjecaju klindamicin vagitorija na vaginalne dijafragma od lateksa.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC-PE strip pakiranje koje sadrži 3 vagitorija.  
Kutija sadrži jedan strip (ukupno 3 vagitorija).

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### **Primjena**

Izvadite vagitorij iz stripa.

Ležite na leđa s koljenima privučenim do grudi.

Stavite vagitorij u vaginu s vrhom trećeg (srednjeg) prsta što je moguće dublje, bez izazivanja nelagodnosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-719167965

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. svibnja 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-.