

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CLIMYCEN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

1 g γέλης περιέχει κλινδαμυκίνη φωσφορική 23,76 mg που ισοδυναμεί με 20mg κλινδαμυκίνη βάση

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κολπική Κρέμα

ΓΙΑ ΕΝΔΟΚΟΛΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟ

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χορηγούμενη κολπικώς η κρέμα φωσφορικής κλινδαμυκίνης είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της βακτηριδιακής κολπίτιδας (bacterial vaginosis), η οποία παλαιότερα αναφερόταν σαν κολπίτιδα από αιμόφιλο, κολπίτιδα από γκαρντνερέλλα, μη ειδική κολπίτιδα, κολπίτιδα από κορυνοβακτηρίδιο ή κολπίτιδα από αναερόβια.

Άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που συσχετίζονται με αιδοιοκολπίτιδες, όπως η τριχομονάδα του κόλπου και η Candida albicans, θα πρέπει να αποκλεισθούν με κατάλληλες εργαστηριακές μεθόδους.

Η χρήση της κλινδαμυκίνης πρέπει να περιορίζεται σε απόλυτες ενδείξεις ή όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα ασφαλέστερα αντιβιοτικά, εξαιτίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως της ψευδομεμβρανώδους κολλήτιδος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση που συνιστάται είναι ένας εφαρμοστής γεμάτος με κρέμα (περίπου 5 γραμμάρια) ενδοκολπικώς προ της κατακλίσεως για 7 συνεχείς ημέρες.

4.3 Αντενδείξεις

Αλλεργία στην κλινδαμυκίνη ή στην λινκομυκίνη ή στα έκδοχα της κρέμας, διαρροϊδικά σύνδρομα, ιστορικό κολίτιδας ή εντερίτιδας, φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή κολίτιδας από αντιβιοτικά.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με κλινδαμυκίνη έχει συσχετισθεί με σοβαρή κολίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.

Το κλινικό εύρος εκδηλώσεων ποικίλει από ελαφρά, έως σοβαρή, επίμονη διάρροια, λευκοκυττάρωση, πυρετός, σοβαρές επώδυνες κοιλιακές μυϊκές συστολές, οι οποίες μπορεί να συσχετίζονται με την παρουσία στο έντερο αίματος και βλέννης, κατάσταση που αν δεν αντιμετωπισθεί, μπορεί να καταλήξει σε περιτονίτιδα, καταπληξία και τοξικό megacolon.

Επομένως, μολονότι μόνον ένα μικρό ποσοστό του φαρμάκου απορροφάται, εάν παρατηρηθεί διάρροια, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου, να διενεργηθούν κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις και να εφαρμοσθεί η ανάλογη θεραπεία

Η διάγνωση της κολίτιδος εξ αντιβιοτικών συνήθως γίνεται από την αναγνώριση των κλινικών συμπτωμάτων. Μπορεί να αποδειχθεί με ενδοσκοπική ανεύρεση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδος και να επιβεβαιωθεί περαιτέρω με καλλιέργεια κοπράνων για την ανεύρεση του *Clostridium difficile* σε εκλεκτικά υποστρώματα και ανάλυση του δείγματος των κοπράνων για την (τις) τοξίνη (-ες) του *C.difficile*.

Έναρξη κολίτιδος εξ αντιβιοτικών έχει συμβεί κατά τη διάρκεια της χορήγησης ή ακόμη και δύο ή τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του αντιβιοτικού. Η νόσος είναι πιθανόν να ακολουθήσει πιο σοβαρή πορεία σε περισσότερο ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι εξαντλημένοι. Σε περίπτωση που παρουσιασθεί ήπια κολίτις εξ αντιβιοτικών συνιστάται διακοπή χορήγησης της κλινδαμυκίνης. Συνιστάται θεραπεία με ρητίνες χολεστυραμίνης και κολεστιπόλης, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχει αποδειχτεί ότι δεσμεύουν την τοξίνη in vitro.

Η συνιστώμενη δόση κολεσπιπόλης είναι 5 g τρεις φορές την ημέρα και η συνιστώμενη δόση χολεστυραμίνης είναι 4 g τρεις φορές την ημέρα.

Εάν παρουσιασθεί σοβαρού βαθμού κολίτις εξ αντιβιοτικών, αυτή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με κατάλληλη αναπλήρωση υγρών, ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις από μελέτες ότι μια τοξίνη (ή τοξίνες) που παράγεται (ονται) από τα Κλωστρίδια (ιδιαίτερα το *C.difficile*) είναι η κυριότερη άμεση αιτία της κολίτιδος εξ αντιβιοτικών. Αυτές οι μελέτες δείχνουν επίσης ότι αυτό το τοξινογόνο Κλωστρίδιο είναι συνήθως ευαίσθητο στη βανκομυκίνη in vitro. Όταν χορηγηθούν 125-500 mg βανκομυκίνη 4 φορές την ημέρα, παρατηρείται ταχεία εξαφάνιση της τοξίνης από τα δείγματα κοπράνων και ταυτόχρονη κλινική ανάταξη της διάρροιας. Σε σπάνιες περιπτώσεις η κολίτις μπορεί να υποτροπιάσει μετά την παύση της θεραπείας με βανκομυκίνη. Οι ρητίνες χολεστυραμίνης ή κολεστιπόλης δεσμεύουν τη βανκομυκίνη in vitro. Εάν πρόκειται να χορηγηθούν μια ρητίνη και βανκομυκίνη ταυτόχρονα, θα ήταν σκόπιμο το κάθε ένα από αυτά να χορηγείται διαφορετική ώρα.

Σαν εναλλακτική θεραπεία θα μπορούσε να δοθεί από του στόματος βακτρακίνη, 25.000 μονάδες κάθε ημέρα επί 7 έως 10 ημέρες. Θα πρέπει να αποφεύγονται τα φάρμακα τα οποία προκαλούν εντερική στάση.

Η χρήση της φωσφορικής κλινδαμυκίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερανάπτυξη μικροοργανισμών, ιδίως μυκήτων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με αναισθητικά γενικής αναισθησίας ή παράγοντες που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό μπορεί να προκληθεί καταστολή του αναπνευστικού ή και παράλυση (αντιμετωπίζεται με χορήγηση αλάτων ασβεστίου και αντιχολινεστερασικών). Χλωραμφαινικόλη και ερυθρομυκίνη ανταγωνίζονται τη δράση της. Προσοφητικές ουσίες (καολίνης κ.λ.π.) μειώνουν την απορρόφησή της.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες αναπαραγωγής έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους και ποντικούς, με χορήγηση υποδορίως δόσεων κλινδαμυκίνης έως 250mg/kg/ημέρα και από το στόμα δόσεων κλινδαμυκίνης έως 600mg/kg/ημέρα και δεν παρουσιάστηκε ελάττωση της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβryo η οποία να οφείλετο στην κλινδαμυκίνη. Σε ένα γένος ποντικού παρατηρήθηκε λυκόστομα σε έμβρυα που υπέστησαν την αγωγή. Παρόμοια επίδραση δεν επαναλήφθηκε σε άλλα γένη ποντικών ή σε άλλα είδη και συνεπώς θεωρείται σαν επίδραση επί του συγκεκριμένου γένους.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση κρέμας φωσφορικής κλινδαμυκίνης ενδοκολπικά σε εγκύους γυναίκες στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και η συστηματική χορήγηση κλινδαμυκίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης, δεν έχει συσχετισθεί με νοσηρές επιδράσεις.

Επειδή όμως δεν έχει εδραιωθεί η ασφάλεια σε εγκύους γυναίκες η χρήση της κατά την κύηση πρέπει να αποφεύγεται.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η κλινδαμυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα μετά από ενδοκολπική χρήση φωσφορικής κλινδαμυκίνης. Έχει αναφερθεί όμως ότι κλινδαμυκίνη, η οποία χορηγήθηκε από το στόμα και παρεντερικώς, ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα. Επομένως θα πρέπει να εκτιμάται πλήρως η σχέση ωφέλειας-κινδύνου, όσες φορές πρόκειται να ληφθεί απόφαση για χορήγηση φωσφορικής κλινδαμυκίνης ενδοκολπικά σε μια μητέρα που θηλάζει.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ουδεμία γνωστή αρνητική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τις κλινικές μελέτες, το 2% -4% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία με την κολπική κρέμα κλινδαμυκίνης εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών. Ιατρικά συμβάντα τα οποία κρίθηκε ότι σχετίζονται, πιθανώς σχετίζονται ή είναι δυνατόν να σχετίζονται με την κολπικά χορηγούμενη κρέμα

φωσφορικής κλινδαμυκίνης, αναφέρθηκαν για το 24% των ασθενών, όπως φαίνεται πιο κάτω*:

Γεννητικό σύστημα:	Τραχηλίτιδα/κολπίτιδα (14%) Ερεθισμός στον κόλπο (6%)
Κεντρικό νευρικό σύστημα:	Ζάλη, κεφαλαλγία, ίλιγγος
Γαστρεντερικό σύστημα:	Αίσθημα καύσου, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακά άλγη
Δέρμα:	Εξάνθημα, κνίδωση

Βαριά ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει εμφανιστεί και κατά τη χρήση τοπικών σκευασμάτων κλινδαμυκίνης.

*Τα συμβάντα, στα οποία δεν αναγράφεται ποσοστό, αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών.

4.9 Υπερδοσολογία

Η λήψη υπερβολικής δόσης ενδοκοιλιακά μπορεί να απορροφηθεί σε ποσά επαρκή ώστε να προκαλέσει συστηματικές εκδηλώσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το δραστικό συστατικό του φαρμακευτικού προϊόντος είναι η κλινδαμυκίνη, ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό που παράγεται από την αντικατάσταση με χλώριο στη θέση 7-(S) της 7-(P)-υδροξυλομάδος της μητρικής ένωσης λινκομυκίνης.

Η κλινδαμυκίνη μπορεί να είναι είτε βακτηριοκτόνος είτε βακτηριοστατική ανάλογα με την ευαισθησία του μικροοργανισμού και τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού.

- Έχει αποδειχθεί ότι η κλινδαμυκίνη έχει δραστηριότητα *in vitro* εναντίον των ακόλουθων μικροοργανισμών:

1. Αερόβιων gram θετικών κόκκων, στους οποίους περιλαμβάνονται:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

(στελέχη που παράγουν πενικιλινάση και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλινάση). Σε δοκιμές *in vitro*, μερικά στελέχη σταφυλοκόκκου τα οποία αρχικώς είναι ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη, γρήγορα αναπτύσσουν αντοχή στην κλινδαμυκίνη. *Streptococci* (εκτός του *S. faecalis*) *Pneumococci*

2. Αναερόβιων gram αρνητικών βακίλων, στους οποίους περιλαμβάνονται: *Bacteroides spp* (συμπεριλαμβανομένης της ομάδος *B. fragilis* και της ομάδος *B. melaninogenicus*)

Fusobacterium spp

3. Αναερόβιων gram θετικών, μη σπορογόνων βακίλων, στους οποίους περιλαμβάνονται:

Propionibacterium

Eubacterium

Actinomyces spp

4. Αναερόβιων και μικρο-αεροφίλων gram θετικών κόκκων, στους οποίους περιλαμβάνονται:

Peptococcus spp

Peptostreptococcus spp

Microaerophilic streptococci

Κλωστρίδια: Τα κλωστρίδια είναι πιο ανθεκτικά από τα περισσότερα αναερόβια στην κλινδαμυκίνη. Τα περισσότερα από τα Κλωστρίδια *erfringens* είναι ευαίσθητα, όμως άλλα είδη, όπως το *C.sporogenes* και το *C.tertium* είναι συχνά ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη. Θα πρέπει να γίνεται τεστ ευαισθησίας.

5. Διαφόρων μικροοργανισμών, στους οποίους περιλαμβάνονται:

Chlamydia trachomatis, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, και *Pneumocystis carinii* (σε συνδυασμό με πριμακίνη).

- Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί είναι γενικά ανθεκτικοί στην κλινδαμυκίνη:

Αερόβιοι gram αρνητικοί βάκιλοι

Streptococcus faecalis

Nocardia spp

Neisseria meningitidis

Στελέχη *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και στελέχη *Haemophilus influenzae* (ανάλογα με τις περιοχές όπου είναι γνωστό ότι υπάρχει αντοχή στο αντιβιοτικό).

Διασταυρούμενη αντοχή έχει αποδειχθεί μεταξύ λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

Ανταγωνισμός έχει αποδειχθεί μεταξύ κλινδαμυκίνης και ερυθρομυκίνης. Αν και η υδροχλωρική κλινδαμυκίνη είναι δραστική τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, η φωσφορική κλινδαμυκίνη δεν παρουσιάζει καμία *in vitro* δράση. Εν τούτοις, η ανωτέρω ουσία υδρολύεται ταχύτατα *in vivo* στη δραστική ουσία- βάση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από εφ' άπαξ ημερήσια ενδοκοιλιακή χορήγηση 100 mg φωσφορικής κλινδαμυκίνης σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 20 mg κλινδαμυκίνης ανά γραμμάριο κρέμας, τα μέγιστα επίπεδα κλινδαμυκίνης στον ορό ανέρχονται κατά μέσον όρο σε 20 ng/ml (όρια διακύμανσης: 3 έως 93 ng/ml) σε φυσιολογικές εθελόντριες. Περίπου το 3% (όρια διακύμανσης: 0,1 έως 7%) της χορηγούμενης δόσης απορροφάται και εισέρχεται στην κυκλοφορία.

Σε γυναίκες με βακτηριδιακή κολπίτιδα, το ποσοστό της κλινδαμυκίνης που απορροφάται μετά από κολπική χορήγηση 5 γραμμαρίων κολπικής κρέμας κλινδαμυκίνης (κλινδαμυκίνη 20 mg/g) είναι 4% (όρια διακύμανσης: 0,8 έως 8%), το οποίο είναι περίπου το ίδιο με των φυσιολογικών εθελοντριών.

5.3 Προκλινικά στοιχεία

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα .

Μελέτες γονιδοτοξικότητας και γονιμότητας έχουν διεξαχθεί σε ζώα και έχουν αποβεί αρνητικές (βλ.επίσης 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Έκδοχα: Paraffin, Liquid

Propylene Glycol
Polysorbate 60
Cetostearyl Alcohol
Cetyl Palminate
Stearic Acid
Sorbitan Stearate
Benzyl Alcohol
Water purified

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν γνωστές φυσικές ασυμβατότητες. Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ενδοκολπικά σκευάσματα δε συνιστάται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Climycen κολπική κρέμα είναι συσκευασμένο σε σωληνάριο των 40 γραμμαρίων και συνοδεύεται από 7 δοσομετρικούς εφαρμοστές μίας χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Σ' αυτή τη συσκευασία σας παρέχονται επτά πλαστικοί εφαρμοστές. Είναι έτσι σχεδιασμένοι ώστε να επιτρέπουν την κατάλληλη ενδοκοιλιακή χορήγηση της κρέμας.

Αφαιρείτε το πώμα από το σωληνάριο της κρέμας. Βιδώνετε έναν πλαστικό εφαρμοστή στη ραβδωτή άκρη του σωληναρίου.

Τυλίγετε το κάτω μέρος του σωληναρίου, πιέζετε ελαφρά και σπρώχνετε το φάρμακο μέσα στον εφαρμοστή. Ο εφαρμοστής γεμίζει όταν το έμβολο φθάσει στην προκαθορισμένη θέση τερματισμού.

Ξεβιδώνετε τον εφαρμοστή από το σωληνάριο και επανατοποθετείτε το πώμα.

Όπως ευρίσκεστε σε υπτία θέση, κρατάτε σταθερά τον εφαρμοστή και εισάγετέ τον μέσα στον κόλπο, όσο το δυνατόν βαθύτερα χωρίς να προκαλέσετε ενόχληση.

Αργά σπρώχνετε το έμβολο μέχρι να σταματήσει.

Προσεκτικά εξάγετε τον εφαρμοστή από τον κόλπο και καταστρέφετε τον εφαρμοστή.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

HELP A.B.E.E.
ΒΑΛΛΑΩΡΙΤΟΥ 10
144 52
ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ
ΑΤΤΙΚΗ
Τηλ: 210.2815.353

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44203/07/16-4-2008

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

16-10-2002/16-4-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

01-03-2010