

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLEOCIN 2% Crema Vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono: clindamicina fosfato 2,376 g, pari a clindamicina base 2 g

Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico e alcool cetostearilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema vaginale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaginosi batteriche/vaginiti aspecifiche (vaginiti sostenute da: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus s.p.p.*, *Bacteroides s.p.p.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus s.p.p.*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Un'applicazione al giorno di 5 g di crema (pari a 100 mg di clindamicina) al momento di coricarsi, per 3-7 giorni consecutivi.

Modo di somministrazione

Riempire completamente di crema l'applicatore ed introdurre profondamente in vagina, estraendo completamente tutto il contenuto.

4.3 Controindicazioni

La clindamicina è controindicata nelle pazienti con precedenti anamnestici di ipersensibilità al principio attivo, alla lincomicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Inoltre la clindamicina è controindicata nei soggetti con precedenti anamnestici di colite legata all'uso degli antibiotici.

Non somministrare nell'età pediatrica non essendo stata accertata la sicurezza d'impiego e l'efficacia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima o dopo l'inizio della terapia con clindamicina può essere necessario indagare con adeguati esami di laboratorio l'eventuale presenza di altre infezioni, comprese quelle da *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* e gonococchi.

L'uso della clindamicina può provocare la proliferazione di organismi resistenti, in particolare di lieviti.

Qualora dovesse manifestarsi una superinfezione, intraprendere le misure terapeutiche adeguate. CLEOCIN deve essere prescritto con cautela a pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, particolarmente coliti e agli individui atopici.

Sintomi indicativi di colite pseudomembranosa possono comparire durante o dopo il trattamento antimicrobico (vedere paragrafo 4.8). La colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli antibatterici, compresa la clindamicina, con livelli di gravità compresi tra lieve e potenzialmente letale. È importante quindi che questa diagnosi sia presa in considerazione nei pazienti che presentano diarrea in seguito alla somministrazione di antibatterici. I casi di gravità moderata possono migliorare con la sospensione del farmaco.

In presenza di diarrea pseudomembranosa si deve interrompere il trattamento con la clindamicina e prescrivere un'adeguata terapia antibatterica. In questa situazione sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi.

Si consiglia cautela nel prescrivere la clindamicina in pazienti con malattia infiammatoria intestinale come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa.

Come con tutte le infezioni vaginali, durante il trattamento con la crema vaginale a base di clindamicina si sconsigliano i rapporti sessuali. L'efficacia dei dispositivi contraccettivi quali i profilattici maschili e i diaframmi vaginali in lattice può diminuire se esposti alla base (come paraffina liquida) utilizzata nella clindamicina crema vaginale. L'uso di tali presidi è sconsigliato nelle 72 ore successive al trattamento con la crema vaginale a base di clindamicina, per la possibile riduzione dell'efficacia contraccettiva o della protezione nei confronti delle malattie sessualmente trasmesse.

Durante il trattamento con la crema vaginale a base di clindamicina è sconsigliato l'uso di altri prodotti vaginali, come tamponi e lavande vaginali.

Particolare attenzione va pure rivolta a precedenti allergici legati all'uso di farmaci o altri allergeni. L'uso, specie se prolungato, dei prodotti topici, può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione. Ove ciò si verifici, occorre sospendere il trattamento ed adottare idonee misure terapeutiche.

Evitare il contatto con gli occhi.

I dati sull'uso di CLEOCIN in donne in gravidanza sono limitati pertanto non è raccomandato durante il primo trimestre e l'uso deve essere effettuato solo se strettamente necessario nel secondo e terzo trimestre (vedere par 4.6). Non è noto se CLEOCIN venga escreto nel latte materno, pertanto si deve effettuare una valutazione rischio/beneficio prima del suo utilizzo durante l'allattamento (vedere par 4.6).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata stabilita.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Cleocin contiene alcool cetostearilico, che può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). Cleocin contiene glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili informazioni sull'uso concomitante di altri medicinali per via vaginale con la clindamicina. È stata dimostrata una resistenza crociata fra clindamicina e lincomicina. La clindamicina per via sistemica ha proprietà di bloccante neuromuscolare che può potenziare l'attività di altri farmaci bloccanti neuromuscolari (per esempio: etere, tubocurarina, pancuronio). Deve essere quindi utilizzata con cautela nei pazienti che assumono tali farmaci (vedere paragrafo 4.9).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

'Poiché non esistono studi adeguati e ben controllati su donne nel primo trimestre di gravidanza, l'uso della clindamicina è sconsigliato in questo periodo.

Negli studi clinici, l'uso intravaginale di medicinali vaginali a base di clindamicina nelle donne nel secondo trimestre di gravidanza e l'uso sistemico della clindamicina fosfato nel secondo e terzo trimestre non sono risultati associati ad anomalie congenite.

La clindamicina può essere utilizzata nel trattamento delle donne in gravidanza durante il secondo ed il terzo trimestre se strettamente necessario.

Studi sulla riproduzione, condotti nel ratto e nel topo somministrando clindamicina per via orale e parenterale a dosi comprese tra 100 e 600 mg/kg/die, non hanno evidenziato segni di danni al feto causati dalla clindamicina. In un ceppo murino fu osservata palatoschisi nei feti trattati; questo effetto non era però presente in tutti gli altri ceppi di topo o nelle altre specie animali studiate: è pertanto da considerarsi un effetto ceppo-specifico. Non sempre gli studi sulla riproduzione negli animali sono predittivi della risposta nella specie umana.

Allattamento

Non è noto se la clindamicina, nella formulazione in crema vaginale, venga escreta nel latte materno umano dopo la somministrazione per via vaginale (vedere paragrafo 5.2). 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 a 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 rash.

L'uso di CLEOCIN crema vaginale in una donna che allatta al seno può essere preso in considerazione se il beneficio atteso per la madre supera i rischi per il bambino.

Fertilità

Gli studi sulla fertilità nei ratti trattati con clindamicina per via orale non hanno mostrato effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Non sono stati effettuati studi sulla fertilità negli animali utilizzando la somministrazione per via vaginale.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

CLEOCIN è generalmente ben tollerato. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati cervico-vaginiti e vulvo-vaginiti sostenute da *Candida Albicans* e *Trichomonas vaginalis*, irritazione vulvare.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse individuate attraverso gli studi clinici e la sorveglianza post marketing, ordinate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse individuate attraverso l'esperienza post marketing sono riportate in corsivo. I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

La sicurezza d'impiego della crema vaginale a base di clindamicina è stata valutata sia in pazienti non in stato di gravidanza sia in pazienti durante il secondo e terzo trimestre di gestazione. I seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati segnalati da meno del 10% delle pazienti.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione fungina Infezione da <i>Candida</i>	Infezione batterica			Candida della cute
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità			
Patologie endocrine						Ipertiroidismo
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri Disgeusia				
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine			
Patologie respiratorie, toraciche e mediasiniche		Infezione delle vie respiratorie superiori	Epistassi			
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Costipazione Diarrea Nausea Vomito	Distensione dell'addome Flatulenza Alitosi			<i>Colite pseudomembranosa</i> Patologia gastrointestinale Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (sito diverso da quello di applicazione) Eruzione cutanea	Orticaria Eritema			Eruzione maculopapulosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale				
Patologie renali e urinarie		Infezione del tratto urinario Glicosuria Proteinuria	Disuria			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali		Travaglio anormale				

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Candidiasi vulvovaginale	Vulvovaginit e Patologia vulvovaginale e Disturbo mestruale Dolore vulvovaginale e Metrorragia Secrezione vaginale	Vulvovaginite da <i>trichomonas</i> Infezione vaginale Dolore pelvico			Endometriosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Inflammatione Dolore
Esami diagnostici			Esame microbiologico o anormale			

Dopo applicazione per via vaginale l'assorbimento sistemico della clindamicina è minimo (massimo 7-8% dopo applicazione ripetuta). Comunque, attualmente non è possibile escludere la possibilità di comparsa di reazioni comunemente osservate con la somministrazione orale o parenterale di clindamicina, quali:

Patologie del sistema emolinfopoietico: si sono verificati casi di neutropenia (leucopenia) ed eosinofilia transitorie, agranulocitosi e trombocitopenia, in cui non è stata dimostrata una sicura correlazione eziologica con la clindamicina.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattoidi e reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie del sistema nervoso: disgeusia.

Patologie gastrointestinali: colite pseudomembranosa, dolore addominale, esofagite, ulcera esofagea, nausea, vomito e diarrea.

Patologie epatobiliari: durante il trattamento con clindamicina sono state osservate alterazioni dei parametri della funzionalità epatica ed ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: durante il trattamento sono stati osservati esantemi maculopapulari ed orticaria. Gli effetti collaterali riportati più frequentemente sono gli esantemi morbilliformi generalizzati di grado lieve o moderato. Rari casi di eritema multiforme sono stati correlati alla clindamicina. Qualora si verificasse una di queste reazioni la terapia con clindamicina deve essere sospesa. Se le reazioni sono gravi, trattarle come di consueto (adrenalina, corticosteroidi, antistaminici). Sono stati riportati casi di prurito, vaginite e rari casi di dermatite esfoliativa e dermatite bollosa. Nella fase successiva alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di necrolisi epidermica tossica, casi tipo sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

A seguito di somministrazione di clindamicina, sia per via topica che sistemica, sono stati segnalati casi di diarrea, diarrea emorragica, colite (inclusa grave colite pseudomembranosa).

Il medico pertanto deve valutare il possibile sviluppo di diarrea e coliti antibiotico-dipendenti. Queste ultime possono insorgere durante la somministrazione od anche dopo 2 o 3 settimane dalla fine della terapia. Dagli studi è emerso che una delle cause primarie delle coliti antibiotico-dipendenti è rappresentata da una tossina prodotta dai *clostridia*. Questi tipi di colite sono di solito caratterizzati da grave e persistente diarrea e da intensi crampi addominali, con possibile presenza di sangue e muco nelle feci.

Nel caso di grave diarrea si consiglia di effettuare un esame rettosigmoidoscopico. La presenza di colite può essere ulteriormente confermata dall'esame colturale delle feci per il *C. difficile* in un terreno selettivo e dal saggio per la tossina del *C. difficile*.

Farmaci antiperistaltici, quali gli oppiacei e il difenossilato con atropina, possono prolungare e/o peggiorare il quadro morboso.

Pertanto in caso di diarrea, l'applicazione del farmaco deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita dal medico terapia idonea.

La vancomicina si è dimostrata efficace nel trattamento della colite pseudomembranosa indotta dagli antibiotici e causata dal *Clostridium difficile*.

Solitamente, negli adulti, la dose giornaliera varia da 500 mg a 2 g di vancomicina, per via orale, suddivisa in 3-4 somministrazioni per un periodo di 7-10 giorni. Sono stati descritti alcuni rari casi di ricaduta dopo il trattamento con vancomicina.

Casi di colite di modesta entità possono regredire alla semplice sospensione della terapia.

Nei casi, da moderati a gravi, si consiglia di somministrare liquidi, elettroliti e proteine, a seconda della necessità.

La colestiramina si lega alla tossina *in vitro*; però questa resina si lega anche alla vancomicina. Pertanto nel caso di somministrazione contemporanea di colestiramina e vancomicina è consigliabile somministrare ciascun farmaco ad orari diversi.

Nei casi di colite vanno comunque considerate tutte le altre possibili cause.

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con la clindamicina. La clindamicina fosfato contenuta nella crema vaginale applicata in vagina può essere assorbita in quantità sufficienti a produrre effetti sistemici.

In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire una adeguata terapia di supporto secondo necessità.

L'ingestione accidentale del medicinale può produrre effetti comparabili alle concentrazioni terapeutiche della clindamicina orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici-antimicrobici ed antisettici ginecologici.

Codice ATC: G01AA10

La clindamicina fosfato è un estere idrosolubile dell'antibiotico semisintetico ottenuto mediante la sostituzione 7(S)-cloro del gruppo 7(R)-idrossilico della lincomicina.

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

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 per l'organismo infettante.

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. La resistenza crociata è stata dimostrata *in vitro* tra lincosamidi, macrolidi e streptogramine B in alcuni organismi. È stata dimostrata 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. I breakpoint di sensibilità alla clindamicina per batteri anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi sono stati pubblicati da EUCAST. Gli isolati clinici che sono sensibili alla clindamicina e resistenti all'eritromicina devono anche essere testati per la resistenza inducibile alla clindamicina utilizzando il D-test. Tuttavia, i breakpoints servono a guidare un trattamento antibiotico sistemico, piuttosto che localizzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione unica giornaliera per via vaginale di 5 g di crema, equivalenti a 100 mg di clindamicina base, il picco sierico medio dei livelli di clindamicina nel volontario era 20 ng/ml (range da 3 a 93 ng/ml).

Circa il 3% (range da 0,1 a 7%) della dose somministrata è assorbito sistemicamente.

Nelle donne affette da vaginosi batteriche, le quantità di clindamicina assorbita dopo somministrazione per via vaginale di 100 mg di CLEOCIN (20 mg/g) è pari al 4% (range da 0,8 a 8%), approssimativamente lo stesso che nel volontario sano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità acuta relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

Specie animale	Somministrazione	DL50(mg/kg)
Topo	e.v.	855
Topo	i.p.	1145
Ratto neonato	s.c.	179
Ratto adulto	s.c.	> 2000
Ratto	p.o.	1832

La clindamicina fosfato, somministrata per via parenterale nei ratti alla dose di 120 mg/kg/die per 30 giorni è stata ben tollerata.

Somministrata e.v. nel cane (fino a 120 mg/kg/die per un periodo di 6-27 giorni) non ha indotto modificazioni significative.

La somministrazione i.m. nel cane (fino a 90 mg/kg/die per 6-30 giorni) ha indotto dolore nel sito d'iniezione e un aumento delle transaminasi.

La tollerabilità locale e generale, valutata nel coniglio, è risultata buona.

La clindamicina fosfato in studi condotti sul topo, ratto, maiale, non ha dimostrato alcun effetto di tipo teratogeno.

La somministrazione di 100-180 mg/kg di clindamicina fosfato a femmine di ratto e di topo gravide non ha indotto variazioni di parametri produttivi nè effetti di tipo teratogeno.

Carcinogenesi: non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenico della clindamicina.

Mutagenesi: gli studi di genotossicità eseguiti hanno compreso il test del micronucleo, con cellule di ratto, ed il test di Ames di reversione di un ceppo della Salmonella. Entrambi i test hanno dato risultati negativi.

Compromissione della fertilità: non sono stati riportati effetti sulla fertilità o sull'accoppiamento nei ratti in seguito alla somministrazione orale di dosi fino a 300 mg/kg/die di clindamicina (29 volte la dose raccomandata nell'uomo espressa in mg/m²).

In studi sullo sviluppo embrionico a seguito di somministrazione per via orale di clindamicina in ratti e per via sottocutanea in ratti e conigli, non è stata osservata alcuna tossicità dello sviluppo, se non a dosi tali da causare tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina liquida, **glicole propilenico**, polisorbato 60, **alcol cetostearylco**, cetil palmitato, acido stearico, sorbitan monostearato, alcool benzilico, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non è consigliato l'impiego contemporaneo con altri prodotti per via intravaginale.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in laminato di alluminio e politene. Tappo in polipropilene. Applicatori monouso in politene.

Tubo da 21 g di crema vaginale, con 3 applicatori monouso

Tubo da 40 g di crema vaginale, con 7 applicatori monouso

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina (LT)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.: 028535019 "2% crema vaginale" tubo 40 g
AIC n.: 028535021 "2% crema vaginale" tubo 21 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 1993

Data del rinnovo più recente: 28 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLEOCIN 100 mg Ovulo Vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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 bianco o biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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 CLEOCIN Ovulo Vaginale non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti con insufficienza renale

L'uso di CLEOCIN Ovulo Vaginale non è stato studiato in pazienti con alterazioni della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CLEOCIN Ovulo Vaginale nei bambini sotto i 16 anni di età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

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

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.3 Controindicazioni

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

CLEOCIN 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 CLEOCIN, 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 CLEOCIN 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, e 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 Cleocin 100 mg Ovuli Vaginali 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 CLEOCIN Ovulo Vaginale 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 nella formulazione di CLEOCIN Ovulo Vaginale (vedere paragrafo 6.2). L'uso di tali dispositivi entro le 72 ore successive al trattamento con CLEOCIN Ovulo vaginale non è raccomandato, poiché può comportare una riduzione dell'efficacia contraccettiva e della protezione verso malattie trasmesse sessualmente.

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

Non sono stati condotti studi relativi alla sicurezza d'impiego e all'efficacia di CLEOCIN Ovulo Vaginale nelle seguenti popolazioni: durante la gravidanza, durante l'allattamento, pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, con immunodeficienze o affette da colite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CLEOCIN Ovulo Vaginale nei pazienti pediatrici non sono state accertate (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 CLEOCIN Ovulo Vaginale.

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 paragrafo 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 CLEOCIN 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 contenenti CLEOCIN Vaginale 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.

CLEOCIN 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 a 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 rash.

L'uso di CLEOCIN ovuli vaginali in una donna che allatta al seno 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

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

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza d'impiego 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 $< 1/100$).

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

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 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 Cleocin Ovulo Vaginale.

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

In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire una adeguata terapia di supporto secondo necessità.

L'assunzione orale accidentale può determinare effetti comparabili 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 in clindamicina attiva come antibatterico.

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 microrganismo infettante.

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. I breakpoints di sensibilità alla clindamicina per batteri anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi sono stati pubblicati da EUCAST. Gli isolati clinici che sono sensibili alla clindamicina e resistenti all'eritromicina devono anche

essere testati per la resistenza inducibile alla clindamicina utilizzando il D-test. Tuttavia, i breakpoints servono a guidare un trattamento antibiotico sistemico, piuttosto che localizzato.

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 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 al 3° giorno di somministrazione degli ovuli era pari a 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (range tra 0,42 e 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). La C_{max} osservata al 3° giorno di somministrazione degli ovuli era pari in media a 0,27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (range tra 0,03 e 0,67 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ed era osservabile circa 5 ore dopo la somministrazione (range da 1 a 10 ore). Invece, l'AUC e la C_{max} dopo una dose singola endovenosa era pari in media a 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (range tra 5,1 e 26 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (range tra 2,4 e 5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) rispettivamente. L'emivita media apparente dopo dosaggio con ovuli era pari a 11 ore (range da 4 a 35 ore) ed è considerata in funzione della 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 degli ovuli era circa 7 volte superiore di quella osservabile con la somministrazione della crema vaginale, con valori medi di AUC e C_{max} pari a 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (range tra 0,13 e 1,16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (range tra 0,01 e 0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$) rispettivamente per la clindamicina crema vaginale. Inoltre, la dose giornaliera raccomandata e i dosaggi totali di clindamicina ovulo vaginale sono considerevolmente inferiori rispetto a quelle normalmente somministrate nelle terapie con clindamicina per via orale e 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 vaginale, 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 fino a 300 mg/kg/die di clindamicina (31 volte l'esposizione nell'uomo, quando espressa in mg/m²) 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-embrionale, 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 alle dosi che causavano tossicità materna. Nei ratti si è osservato il decesso della madre a dosi pari a 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. È stata osservata tossicità fetto-embrionale, incluso 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 in ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceridi di acidi grassi saturi.

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 CLEOCIN Ovulo Vaginale non è raccomandato. Non ci sono informazioni disponibili riguardanti l'effetto di CLEOCIN Ovulo Vaginale sui diaframmi in lattice.

6.3 Periodo di validità

Tre anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tre ovuli sono forniti individualmente in valve in strisce di laminato e confezionati in una scatola, con o senza un applicatore di plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare il prodotto qualora le valve in strisce di laminato contenenti gli ovuli vaginali siano strappate, aperte o non completamente sigillate.

Inserimento senza l'applicatore:

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

Laddove viene fornito un applicatore il paziente può scegliere di usarlo per facilitare l'inserimento dell'ovulo.

Inserimento con l'applicatore.

- In ogni confezione di CLEOCIN Ovulo Vaginale è fornito un applicatore di plastica. Esso ha il compito di consentire un appropriato inserimento dell'ovulo in vagina.
- Rimuovere l'ovulo dall'involucro.
- Posizionare l'estremità piatta dell'ovulo nell'estremità aperta dell'applicatore.
- Sdraiarsi sulla schiena con le ginocchia verso il torace.
- Trattenere l'applicatore per la parte rigata del cilindro e inserirlo gentilmente nella vagina, per quanto possibile, senza causare fastidio.
- Premere lentamente il pistone per rilasciare l'ovulo in vagina.
- Togliere l'applicatore dalla vagina.

Dopo ogni uso, lavare l'applicatore con acqua saponata tiepida e asciugare accuratamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLEOCIN Ovulo Vaginale - 3 ovuli - AIC n. 028535033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2001
Data del rinnovo più recente: 04 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO