

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symbactin, 100 mg, globulki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda globulka zawiera 100 mg klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny fosforanu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulka

Półstałe, białawe do żółtawych globulki o wymiarach około 21 mm x 13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symbactin wskazany jest w leczeniu waginozy bakteryjnej (wcześniej określanej jako zapalenie pochwy wywołane przez bakterie z rodzaju *Haemophilus*, *Gardnerella* lub *Corynebacterium*; niespecyficzne zapalenie pochwy lub waginoza wywołana przez bakterie beztlenowe).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna globulka stosowana dopochwowo, wieczorem przed snem, przez trzy kolejne dni (patrz punkt 6.6).

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie badano stosowania produktu leczniczego Symbactin u pacjentek w wieku powyżej 65 lat.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego Symbactin u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symbactin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Symbactin należy stosować dopochwowo (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, linkomycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Symbactin jest również przeciwwskazany u pacjentek, u których w przeszłości po zastosowaniu antybiotyków wystąpiło zapalenie okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed lub po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symbactin konieczne może być przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych w celu wykluczenia infekcji wywołanych przez *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* lub gonokoki.

Stosowanie produktu leczniczego Symbactin może być przyczyną zwiększonego namnażania w pochwie drobnoustrojów niewrażliwych na klindamycynę, zwłaszcza drożdżaków.

Podczas leczenia antybiotykiem lub po jego zakończeniu mogą wystąpić objawy wskazujące na rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.8). Rzekomobłoniaste zapalenie jelit obserwowano po zastosowaniu prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klindamycyny. Powikłanie to może mieć przebieg od łagodnego aż po zagrażający życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć je pod uwagę, jeśli u pacjentki wystąpi biegunka w następstwie zastosowania antybiotyku. Przypadki o umiarkowanym nasileniu mogą ulec poprawie w wyniku odstawienia produktu leczniczego.

Należy przerwać leczenie klindamycyną jeśli wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Symbactin pacjentkom z chorobą zapalną jelit, taką jak choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich infekcji pochwy, zaleca się aby podczas stosowania produktu leczniczego Symbactin pacjentka nie współżyła płciowo. Składniki podłoża globulek dopochwowych Symbactin mogą uszkadzać lateksowe prezerwatywy i błony dopochwowe (patrz punkt 6.2). Nie zaleca się używania prezerwatyw ani błon dopochwowych w trakcie leczenia produktem leczniczym Symbactin oraz przez kolejne 72 godziny od zakończenia leczenia, ponieważ może przyczynić się to do osłabienia ich skuteczności w zapobieganiu ciąży lub w ochronie przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Nie zaleca się stosowania innych produktów dopochwowych (takich jak tampony i irygatory) podczas leczenia produktem leczniczym Symbactin.

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Symbactin w następujących grupach pacjentek: kobiety w ciąży, karmiące piersią, pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentki z niedoborem odporności lub zapaleniem jelita grubego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Symbactin u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest dostępnych danych na temat jednoczesnego stosowania innych leków dopochwowych z produktem leczniczym Symbactin.

Wykazano, że fosforan klindamycyny ma właściwości blokowania przewodnictwa

nerwowo-mięśniowego, co może nasilać działanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Dlatego należy stosować go ostrożnie u pacjentów otrzymujących takie leki (patrz punkty 4.9 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie w tym okresie produktu leczniczego Symbactin nie jest zalecane.

W badaniach klinicznych z użyciem klindamycyny w postaci dopochwowej, prowadzonych u kobiet w drugim trymestrze ciąży oraz badaniach z zastosowaniem fosforanu klindamycyny podawanej ogólnoustrojowo przeprowadzonych u kobiet, będących w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wykazano ryzyka występowania wad wrodzonych.

Symbactin można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności. U kobiet ciężarnych zaleca się wprowadzanie globulki, używając palca.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klindamycyna przenika do mleka ludzkiego po podaniu dopochwowym, jednakże w postaci dopochwowej stosowana jest w znacznie mniejszych dawkach niż podawana ogólnoustrojowo, a do krążenia ogólnoustrojowego wchłonięciu ulega około 30% (zakres 6–70%) klindamycyny. Po podaniu ogólnoustrojowym klindamycyna występuje w mleku kobiecym w stężeniu od < 0,5 do 3,8 µg/ml.

Jeśli klindamycyna podawana jest ogólnoustrojowo matce karmiącej piersią, istnieje ryzyko wystąpienia niekorzystnego wpływu na mikroflorę przewodu pokarmowego niemowlęcia karmionego piersią, czego skutkiem może być biegunka, krew w stolcu lub wysypka. Stosowanie produktu leczniczego Symbactin u kobiety karmiącej piersią można rozważyć, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Symbactin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania klindamycyny w postaci globulek oceniono w badaniach klinicznych prowadzonych u kobiet niebędących w ciąży.

Częstość występowania działań niepożądanych pogrupowano według następującej klasyfikacji: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia grzybicze, zakażenie drożdżakami	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	

Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, nudności	Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (w miejscach innych niż miejsce podania)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból w boku
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Odmiedniczkowe zapalenie nerek, bolesne oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Kandydoza sromu i pochwy, ból sromu i pochwy, zaburzenia sromu i pochwy	Infekcja pochwy, wydzielina z pochwy, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból i świąd w miejscu podania, miejscowy obrzęk, ból, gorączka

Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego jest efektem klasy leków przeciwbakteryjnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania globulek produktu leczniczego Symbactin.

Stosowana dopochwowo zawarta w produkcie leczniczym Symbactin klindamycyna w postaci fosforanu, może ulegać wchłanianiu w ilościach wywołujących działanie ogólnoustrojowe.

W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenia podtrzymującego czynności życiowe.

Przypadkowe połknięcie może prowadzić do skutków porównywalnych z działaniem terapeutycznym stężeń klindamycyny podawanej doustnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ginekologiczne leki przeciwważne i antyseptyczne (z wyłączeniem skojarzeń z kortykosteroidami), antybiotyki, kod ATC: G 01AA 10.

Mechanizm działania

Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, który hamuje syntezę białek bakteryjnych na

poziomie rybosomów bakteryjnych. Antybiotyk wiąże się preferencyjnie do podjednostki 50S rybosomu oraz wpływa na proces translacji. Mimo że fosforan klindamycyny jest nieczynny *in vitro*, szybka hydroliza *in vivo* przekształca ten związek w przeciwbakteryjnie aktywną klindamycynę.

Podobnie jak większość inhibitorów syntezy białek, klindamycyna wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne, a jej skuteczność zależy od długości czasu, w którym stężenie substancji czynnej pozostaje powyżej wartości MIC dla zakażającego drobnoustroju.

Oporność

Oporność na klindamycynę bakterii pochwy może rozwinąć się podczas leczenia miejscowego.

Oporność na klindamycynę jest najczęściej spowodowana modyfikacją miejsca docelowego na rybosomie, zazwyczaj poprzez chemiczną modyfikację zasad RNA lub poprzez mutacje punktowe w RNA bądź sporadycznie w białkach. Dla niektórych drobnoustrojów wykazano oporność krzyżową *in vitro* między linkozamidami, makrolidami i streptograminami B. Wykazano występowanie oporności krzyżowej pomiędzy klindamycyną a linkomycyną.

Wrażliwość in vitro:

Klindamycyna działa *in vitro* na większość szczepów poniższych drobnoustrojów, związanych z występowaniem bakteryjnej waginozy:

Bacteroides spp.

Gardnerella vaginalis

Mobiluncus spp.

Mycoplasma hominis

Peptostreptococcus spp.

Nie ustalono standardowej metodologii badania wrażliwości potencjalnych bakteryjnych patogenów pochwy, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.* czy *Mycoplasma hominis*.

Dla leków stosowanych miejscowo nie ustalono stężeń granicznych dla odpowiednich patogenów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe klindamycyny określono po dopochwowym podaniu 11 zdrowym ochotniczkom, raz na dobę przez 3 dni globulki dopochwowej, zawierającej 100 mg klindamycyny w postaci fosforanu klindamycyny. Na podstawie pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC), po 3 dniach stosowania około 30% (zakres 6% do 70%) podanej dawki wchłaniało się do krążenia ogólnego. Wchłanianie ogólnoustrojowe określono po dożylnym podaniu subterapeutycznej dawki, 100 mg klindamycyny w postaci fosforanu klindamycyny jako komparatora tym samym ochotniczkom, a także dawki 100 mg podanej w postaci kremu dopochwowego. Średnia wartość AUC w 3 dniu stosowania globulek wynosiła 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 0,42 do 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), maksymalne stężenie klindamycyny w surowicy (C_{max}) miało średnią wartość 0,27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (zakres 0,03 do 0,67 $\mu\text{g}/\text{ml}$) i występowało 5 godzin po podaniu leku (zakres 1 do 10 godzin). Średnie wartości AUC i C_{max} po zastosowaniu pojedynczej dawki dożylnej wynosiły odpowiednio 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 5,1 do 26 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) i 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (zakres 2,4 do 5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Średni pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dopochwowym wynosił 11 godzin (zakres 4 do 35 godzin) i uważa się, że był ograniczony przez szybkość wchłaniania.

Wyniki powyższego badania wykazały, że ogólnoustrojowa ekspozycja na klindamycynę (w oparciu o AUC) po podaniu globulki dopochwowej była średnio trzykrotnie mniejsza niż w przypadku pojedynczej subterapeutycznej dawki dożylnej wynoszącej 100 mg. W odniesieniu do porównywalnej dawki kremu dopochwowego, ogólnoustrojowe wchłanianie klindamycyny w postaci globulki było około 7-krotnie większe niż klindamycyny w postaci kremu, ze średnimi wartościami AUC

0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres od 0,13 do 1,16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) i C_{max} 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (zakres 0,01 do 0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$) dla kremu dopochwowego. Ponadto zalecane dobowe i całkowite dawki klindamycyny stosowanej dopochwowo są znacznie mniejsze niż dawki zwykle stosowane w postaci doustnej czy pozajelitowej (100 mg/dobę klindamycyny w postaci globulki przez 3 dni odpowiada 30 mg/dobę wchłoniętym ogólnoustrojowo w porównaniu z 600 do 2700 mg/dobę stosowanymi do 10 dni lub dłużej w postaci doustnej lub pozajelitowej). Po zastosowaniu globulek dopochwowych, ogólnoustrojowa ekspozycja na klindamycynę jest znacznie niższa niż ekspozycja po stosowaniu terapeutycznych dawek doustnych (od 2 do 20 razy mniejsza) lub dawek pozajelitowych (od 40 do 50 razy mniejsza).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia:

Fosforan klindamycyny (5 mg) rozproszony w tłuszczu utwardzonym (baza do globulek składająca się z mieszaniny glicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych) badano u szczurów z wyciętymi jajnikami. Wyniki wykazały, że produkt powodował łagodne podrażnienie pochwy, które szybko ustępowało po zaprzestaniu leczenia.

Rakotwórczość/Mutagenność:

Nie przeprowadzono na zwierzętach długoterminowych badań klinicznych dotyczących rakotwórczego działania klindamycyny. Badania genotoksyczności obejmowały test mikrojądrowy u szczurów oraz test Ames. Obydwa testy dały negatywny wynik.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Badania płodności przeprowadzone na szczurach, którym podawano dawkę klindamycyny do 300 mg/kg mc./na dobę nie wykazały wpływu na płodność lub zdolności reprodukcyjne. Nie przeprowadzono badań płodności u zwierząt z klindamycyną stosowaną dopochwowo.

Badania dotyczące rozwoju zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach otrzymujących klindamycynę doustnie oraz na szczurach i królikach otrzymujących klindamycynę podskórną wykazały szkodliwe działanie na zarodek i płód po dawkach, które miały toksyczny wpływ na organizm matki. U szczurów śmierć matki występowała przy marginesach narażenia około 400-krotnie większych niż narażenie pacjenta. U królików toksyczność dla matek, w tym poronienia, występowała przy marginesach narażenia 50-krotnie większych w stosunku do narażenia pacjenta. Toksyczny wpływ na płód i zarodek, w tym poronienia po implantacji zarodka i zmniejszona żywotność, występował u królików przy 120-krotnych marginesach narażenia. Klindamycyna nie wykazywała działania teratogennego u szczurów i królików.

Stężenia klindamycyny u szczurów i królików przy których nie obserwowano występowania działań niepożądanych (250 i 5 mg/kg mc./na dobę, odpowiednio) odpowiadały stężeniom 39-krotnie i 5-krotnie większym niż średnia wartość AUC (3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) występująca po podaniu zdrowym ochotniczkom raz na dobę przez 3 dni, globulek dopochwowych zawierających 100 mg klindamycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak informacji na temat jednoczesnego stosowania z innymi produktami dopochwowymi. Stosowanie lateksowych prezerwatyw nie jest zalecane podczas terapii produktem leczniczym

Symbactin. Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Symbactin na błony dopochwowe wykonane z lateksu.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trzy globulki pakowane w białe blistry miękkie PVC/PE, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie stosować produktu leczniczego, jeśli blistry zawierające globulki są rozdarte, otwarte lub niecałkowicie zamknięte.

Aplikacja globulki:

- wyjąć globulkę z blistra;
- położyć się na plecach z kolanami podciągniętymi do klatki piersiowej;
- włożyć globulkę do pochwy koniuszkiem trzeciego (środkowego) palca tak głęboko, jak to możliwe nie powodując dyskomfortu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25929

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.07.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.12.2020