

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OvyX 100 mg ovule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ovul conține fosfat de clindamicină echivalent cu clindamicină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovul

Ovule semisolide, de culoare aproape albă până la gălbuie (aproximativ 21 mm x 13 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

OvyX este indicat în tratamentul vaginozei bacteriene (denumită anterior vaginită *Haemophilus*, vaginită *Gardnerella*, vaginită nespecifică, vaginită *Corynebacterium* sau vaginoză anaerobă).

Recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene trebuie luate în considerare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un ovul pe zi, administrat intravaginal, seara la culcare, timp de 3 zile consecutive (vezi pct. 6.6).

Vârstnici

Utilizarea OvyX la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu a fost studiată.

Pacienți cu insuficiență renală

Utilizarea OvyX la pacienții cu insuficiență renală nu a fost studiată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OvyX la copiii cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

OvyX se administrează intravaginal (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la lincomicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

OvyX este, de asemenea, contraindicat persoanelor cu antecedente de colită asociată cu antibiotice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte sau după începerea tratamentului cu OvyX, ar putea fi necesară investigarea altor infecții, inclusiv *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* și infecții gonococice, prin teste de laborator adecvate.

Utilizarea OvyX poate conduce la proliferarea excesivă a organismelor rezistente, în special levuri. Debutul simptomelor sugestive pentru colita pseudomembranoasă poate apărea în timpul sau după tratamentul antimicrobian (vezi pct. 4.8). Colita pseudomembranoasă a fost raportată în cazul utilizării aproape a tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv a clindamicinei, iar severitatea acesteia poate varia de la ușoară până la a pune viața în pericol. Prin urmare, este important ca acest lucru să fie luat în considerare în cazul pacienților care prezintă diaree după administrarea medicamentelor antibacteriene. Cazurile moderate se pot ameliora după oprirea administrării medicamentului.

Tratamentul cu clindamicină trebuie oprit dacă apare diareea pseudomembranoasă. Trebuie prescris un tratament antibacterian adecvat. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

Se recomandă prudență atunci când se prescrie OvyX persoanelor cu boală inflamatorie intestinală, precum boala Crohn sau colita ulcerativă.

La fel ca în cazul tuturor infecțiilor vaginale, nu sunt recomandate relațiile sexuale în timpul tratamentului cu OvyX. Prezervativele și diafragmele din latex pot fi deteriorate dacă sunt expuse la baza de supozitoare folosită la prepararea OvyX (vezi pct. 6.2). Nu se recomandă utilizarea unor astfel de produse într-un interval de 72 de ore de la administrarea OvyX, deoarece utilizarea lor ar putea fi asociată cu diminuarea eficacității contraceptive sau a protecției împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Utilizarea altor produse de uz vaginal (precum tampoane și dușuri vaginale) în timpul tratamentului cu OvyX nu este recomandată.

Nu au fost efectuate studii de siguranță și eficacitate cu OvyX la următoarele grupuri de populații: gravide, femei care alăptează, pacienți cu insuficiență hepatică, imunodeficiență sau colită.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OvyX la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt disponibile informații despre utilizarea concomitentă a OvyX cu alte medicamente cu administrare vaginală.

Fosfatul de clindamicină administrat sistemic prezintă proprietăți de blocare neuromusculară care pot potența acțiunea altor medicamente blocante neuromusculare. Prin urmare, trebuie utilizat cu precauție la pacienții care primesc astfel de medicamente (vezi pct. 4.9 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea OvyX nu este recomandată în primul trimestru de sarcină, deoarece nu există studii adecvate și bine controlate pe femeile gravide în această perioadă.

În studiile clinice, administrarea intravaginală a medicamentelor de uz vaginal cu clindamicină în cazul femeilor gravide în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină și administrarea sistemică a fosfatului de clindamicină în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu a fost asociată cu anomalii congenitale.

OvyX poate fi utilizat pentru a trata femeile gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină dacă este absolut necesar. În timpul sarcinii, se recomandă folosirea degetelor pentru introducerea ovulului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clindamicina este excretată în laptele uman după administrarea vaginală, dar este utilizată în doze mult mai mici decât clindamicina administrată sistemic, și aproximativ 30% (intervalul 6%-70%) este absorbită sistemic. După utilizarea sistemică, s-a raportat că clindamicina se găsește în laptele uman în intervalul de la <0,5 la 3,8 μg/mL. Dacă clindamicina este administrată sistemic unei mame care alăptează, există riscul de efecte adverse asupra florei gastro-intestinale a sugarului alăptat, cum ar fi diareea sau sângele în scaun, sau erupția cutanată. Utilizarea OvyX la o femeie care alăptează poate fi luată în considerare dacă beneficiul scontat pentru mamă depășește riscurile pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au indicat niciun efect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

OvyX nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța ovulelor cu clindamicină a fost evaluată în studiile clinice la pacientele care nu erau gravide.

Frecvențele raportate sunt după cum urmează:

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Infecții și infectări	Infecție fungică, infecție candidozică	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree, greață	Vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit (nu la locul de administrare)	Erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere în flanc
Tulburări renale și ale căilor urinare		Pielonefrită, disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Candidoză vulvovaginală, durere vulvovaginală, tulburare vulvovaginală	Infecție vaginală, secreții vaginale, tulburări menstruale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la locul administrării, prurit (la locul administrării), edem localizat, durere, pirexie
---	--	---

Colita pseudomembranoasă este o reacție adversă a clasei medicamentelor antibacteriene.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu OvyX.

Fosfatul de clindamicină administrat vaginal din compoziția OvyX poate fi absorbit în cantități suficiente pentru a produce efecte sistemice.

În caz de supradozaj, sunt indicate măsuri generale simptomatice și de susținere, după cum este necesar.

Ingestia orală accidentală poate determina efecte comparabile cu cele ale concentrațiilor terapeutice de clindamicină administrată oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase și antiseptice, exclusiv combinații cu corticosteroizi, antibiotice, codul ATC: G01AA10

Mecanism de acțiune

Clindamicina este un antibiotic din clasa lincosamidelor care inhibă sinteza proteinelor bacteriene la nivelul ribozomului bacterian. Antibioticul se leagă preferențial de subunitatea ribozomală 50S și afectează procesul de translație. Deși fosfatul de clindamicină este inactiv *in vitro*, hidroliza rapidă *in vivo* transformă acest compus în clindamicină activă antibacterian.

Clindamicina, la fel ca majoritatea inhibitorilor sintezei proteice, este predominant bacteriostatică și eficacitatea sa este asociată cu perioada de timp în care concentrația substanței active rămâne peste CMI a organismului infectant.

Rezistență

Rezistența la clindamicină a bacteriilor vaginale se poate dezvolta în timpul terapiei topice.

Rezistența la clindamicină este cauzată în principal de alterările țintelor ribozomale, de obicei prin modificarea chimică a bazelor ARN sau prin mutații punctuale în ARN sau ocazional în proteine. A fost demonstrată rezistența încrucișată *in vitro* între lincosamide, macrolide și streptogramine B în cazul unor organisme. A fost demonstrată rezistența încrucișată între clindamicină și lincomicină.

Sensibilitate *in vitro*:

Clindamicina este activă *in vitro* asupra majorității tulpinilor următoarelor organisme despre care s-a raportat că sunt asociate cu vaginoza bacteriană:

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

Metodologia standard pentru testarea sensibilității potențialilor agenți patogeni bacterieni ai vaginozei, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.* sau *Mycoplasma hominis* nu a fost definită. Concentrațiile la care organismul relevant este sensibil nu au fost determinate pentru agenții topici.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția sistemică a clindamicinei a fost estimată în urma administrării intravaginale a unei doze de un ovul cu fosfat de clindamicină (echivalent cu 100 mg clindamicină) la 11 femei voluntare sănătoase, o dată pe zi, timp de 3 zile. Aproximativ 30% (interval 6% - 70%) din doza administrată a fost absorbită sistemic în a 3-a zi de tratament, pe baza ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Absorbția sistemică a fost estimată utilizând o doză subterapeutică administrată intravenos de 100 mg de clindamicină fosfat drept comparator la aceiași voluntari, precum și o doză de 100 mg de clindamicină fosfat sub formă de cremă vaginală. ASC medie a dozării după ziua 3 în cazul ovulului a fost de 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (interval 0,42 - 11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$). C_{max} observată în ziua 3 de tratament în cazul ovulului a fost în medie de 0,27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (interval 0,03 - 0,67 $\mu\text{g}/\text{mL}$) și a fost observată la aproximativ 5 ore după administrare (interval 1 - 10 ore). În schimb, ASC și C_{max} după doza intravenoasă unică au fost în medie de 11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (interval 5,1 - 26 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) și respectiv de 3,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (interval 2,4 - 5,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea unui ovul a fost de 11 ore (interval 4 - 35 de ore) și se consideră a fi limitat de rata de absorbție.

Rezultatele acestui studiu au arătat că expunerea sistemică la clindamicină (conform ASC) în cazul ovulului a fost, în medie, de trei ori mai mică decât cea din doza subterapeutică de 100 mg de clindamicină administrată intravenos. Față de o doză comparabilă de cremă vaginală cu clindamicină, absorbția sistemică în cazul ovulului a fost de aproximativ 7 ori mai mare, cu valori medii ale ASC și C_{max} de 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (interval 0,13 - 1,16 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) și 0,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (interval 0,01 - 0,07 $\mu\text{g}/\text{mL}$) pentru crema vaginală cu clindamicină. În plus, dozele zilnice și totale recomandate în cazul administrării intravaginale a ovulului cu clindamicină sunt mult mai mici decât cele administrate în mod obișnuit în terapia orală sau parenterală cu clindamicină (100 mg de clindamicină pe zi timp de 3 zile echivalent cu aproximativ 30 mg absorbite pe zi din ovul în comparație cu 600 mg până la 2700 mg/zi timp de până la 10 zile sau mai mult, pe cale orală sau parenterală). Expunerea sistemică totală la clindamicina din ovulele cu clindamicină este substanțial mai mică decât expunerea sistemică la dozele terapeutice de clorhidrat de clindamicină orală (de 2 până la 20 de ori mai mică) sau fosfat de clindamicină parenteral (de 40 până la 50 de ori mai mică).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

Fosfatul de clindamicină (5 mg) suspendat în gliceridele semisintetice solide ale ovulului (o bază de ovul constând dintr-un amestec de gliceride ale unor acizi grași saturați) a fost testat pe modelul de șobolan ovariectomizat. Rezultatele au indicat faptul că formularea a provocat iritație vaginală ușoară în timpul tratamentului, care a dispărut rapid după oprirea tratamentului.

Carcinogenitate/mutagenitate

Nu au fost efectuate studii pe termen lung cu clindamicină la animale pentru a evalua potențialul carcinogen. Testul pe micronuclei la șobolan și testul de genotoxicitate Ames au fost negative.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile de fertilitate la șobolan la care s-a administrat oral până la 300 mg/kg/zi de clindamicină nu au evidențiat efecte asupra fertilității sau capacității de împerechere. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea animalelor folosind calea de administrare vaginală.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală în care clindamicina s-a administrat oral la șobolan și în studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolan și iepure în care clindamicina s-a administrat subcutanat, toxicitate embrio-fetală s-a observat la doze care au produs toxicitate maternă. La șobolan, moartea maternă a avut loc la marje de expunere de aproximativ 400 de ori mai mari față de expunerea pacientului. La iepure, toxicitatea maternă, inclusiv avorturile, a apărut la marje de expunere de 50 de ori mai mari față de expunerea pacientului. Toxicitatea embrio-fetală, inclusiv pierderea postimplantare și scăderea viabilității, a apărut la iepuri la marje de expunere de 120 de ori mai mari. Clindamicina nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. Marjele de expunere la NOAEL pentru șobolan și iepure (250 și respectiv 5 mg/kg/zi) au fost de 39 de ori și de 5 ori media ASC (3,2 μg•h/mL) în cazul administrării clindamicinei la femeile voluntare sănătoase de unui ovul cu fosfat de clindamicină (echivalent cu 100 mg clindamicină) o dată pe zi, timp de 3 zile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gliceride solide de semisinteză

6.2 Incompatibilități

Nu sunt disponibile informații despre utilizarea concomitentă cu alte produse intravaginale. Utilizarea prezervativelor din latex nu este recomandată în timpul tratamentului cu OvyX. Nu există date disponibile cu privire la efectul OvyX asupra diaframelor din latex.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu folii termosudate albe din PVC/PE conținând 3 ovule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu utilizați acest medicament dacă foliile termosudate care conțin ovule sunt rupte, deschise sau sigilate incomplet.

Inserare

- Scoateți ovulul din folie.
- Așezați-vă pe spate cu genunchii ridicați la piept.
- Introduceți ovulul în vagin cu vârful celui de-al treilea deget (mijlociu) cât mai profund posibil, fără a provoca disconfort.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MagnaPharm Marketing & Sales Romania S.R.L
București, Sectorul 1, Strada av. Popișteanu, Nr. 54A, Clădirea 2, din incinta Expo Business Park, Etaj
7, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14243/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022