

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАЛАЦИН (DALACIN)

Склад:

діюча речовина: clindamycin;

1 супозиторій містить кліндаміцину фосфат у кількості, еквівалентній 100 мг кліндаміцину;

допоміжні речовини: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді супозиторії майже білого кольору з гладкою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології, за винятком комбінованих препаратів, що містять кортикостероїди. Код АТХ G01A A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Кліндаміцин – це лінкозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Антибіотик зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S та впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко гідролізується, перетворюючись на кліндаміцин, що проявляє антибактеріальну активність.

Мікробіологія. Не визначено стандартних принципів тестування чутливості потенційних бактеріальних вагінальних патогенів, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. чи *Mycoplasma hominis*.

Проте кліндаміцин як антимікробний агент *in vitro* проявляє активність проти наступних зареєстрованих штамів мікроорганізмів, асоційованих з бактеріальним вагінозом: *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp.

Усі ці мікроорганізми чутливі до дії кліндаміцину, про що свідчать значення MIC₉₀ (мінімальної інгібуючої концентрації, при якій пригнічується 90 % штамів). Географічних або часових варіацій відзначено не було.

Чутливість до кліндаміцину вагінальних бактерій, асоційованих з бактеріальним вагінозом

Мікроорганізм	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% чутливих
<i>Bacteroides bivius</i>	<0,015	0,031	100
<i>Bacteroides disiens</i>	1,0	2,0	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<0,015	0,031	100
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	<0,015	<0,015	100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,03	0,25	100
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	<0,015	0,25	100
<i>Mobiluncus curtisii</i>	0,125	0,125	92
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0,03	0,06	100
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,125	0,5	100

Продемонстровано перехресну резистентність між кліндаміцином і лінкоміцином.

Продемонстровано антагонізм між кліндаміцином і еритроміцином *in vitro*. Клінічна значущість цього спостереження невідома.

Фармакокінетика.

Було оцінено системне всмоктування кліндаміцину при інтравагінальному введенні 1 супозиторія з кліндаміцином фосфатом 1 раз на добу (еквівалентно 100 мг кліндаміцину) 11 здоровим жінкам-

добровольцям протягом 3-х днів. Приблизно 30 % (у межах від 6 % до 70 %) введеної дози зазнавало системного всмоктування на 3-й день застосування, якщо виходити з площі під кривою співвідношення концентрації до часу (AUC). Було досліджено системне всмоктування, використовуючи внутрішньовенне введення субтерапевтичної дози 100 мг кліндаміцину фосфату в якості порівняння тим же добровольцям, яким вводили вагінальний крем, що містить 100 мг кліндаміцину фосфату. Середнє значення площі під кривою (AUC) після триденного застосування супозиторіїв було 3,2 мкг•год/мл (у межах від 0,42 до 11 мкг•год/мл). $C_{\text{макс}}$ спостерігалася на 3-й день застосування супозиторіїв і становила в середньому 0,27 мкг/мл (у межах від 0,03 до 0,67 мкг/мл) та спостерігалася протягом 5 годин після застосування (у межах від 1 до 10 годин). Для порівняння, площа під кривою і $C_{\text{макс}}$ після одноразового внутрішньовенного введення в середньому становила 11 мкг•год/мл (у межах від 5,1 до 26 мкг•год/мл) і 3,7 мкг/мл (у межах від 2,4 до 5 мкг/мл) відповідно. Середнє значення періоду напіввиведення після застосування супозиторіїв становило 11 годин (у межах від 4 до 35 годин), і вважається, що воно обмежується швидкістю всмоктування. Результати цього дослідження показали, що системний вплив кліндаміцину (на основі AUC) від супозиторію був у середньому в 3 рази нижчим, ніж після одноразового введення субтерапевтичної дози, що становила 100 мг кліндаміцину. Порівняно з аналогічною дозою кліндаміцину у вигляді вагінального крему системне всмоктування при застосуванні супозиторія було приблизно в 7 разів вищим, ніж після введення вагінального крему, для якого середні значення AUC і $C_{\text{макс}}$ становили 0,4 мкг•год/мл (у межах від 0,13 до 1,16 мкг•год/мл) і 0,02 мкг/мл (у межах від 0,01 до 0,07 мкг/мл) відповідно. Крім того, рекомендована добова та загальна доза кліндаміцину в супозиторіях для інтравагінального введення є набагато нижчою, ніж та, що зазвичай застосовується під час перорального або парентерального введення кліндаміцину (100 мг кліндаміцину на добу протягом 3 днів еквівалентно приблизно 30 мг всмоктаних за добу при застосуванні супозиторія по відношенню до 600-2700 мг/добу протягом 10 днів або більше при пероральному або парентеральному застосуванні). Загалом системний вплив кліндаміцину у супозиторіях вагінальних значно нижчий, ніж системний вплив від терапевтичної дози після перорального застосування кліндаміцину гідрохлориду (в 2-20 разів нижче) або парентерального застосування кліндаміцину фосфату (в 40-50 разів нижче).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бактеріального вагінозу (попередні назви: гемофільний вагініт, гарднерельозний вагініт, неспецифічний вагініт, корінебактеріальний вагініт або анаеробний вагіноз).

Протипоказання.

Далацин у формі вагінальних супозиторіїв протипоказаний пацієнтам, які мають в анамнезі гіперчутливість до кліндаміцину, лінкоміцину або твердого жиру (основою супозиторіїв є суміш гліцеридів насичених жирних кислот).

Препарат також протипоказаний пацієнтам з регіонарним ентеритом, виразковим колітом та пацієнтам, які мають у анамнезі коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інформація щодо одночасного застосування препарату Далацин з іншими вагінальними лікарськими засобами відсутня.

При системному застосуванні кліндаміцину фосфат має властивості нейром'язового блокатора, що може посилити дію інших нейром'язових блокаторів. Тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають такі засоби.

Інформація про сумісне застосування з іншими препаратами для інтравагінального введення відсутня. Не рекомендується використовувати презервативи з латексу протягом лікування препаратом Далацин у формі вагінальних супозиторіїв. Дані щодо впливу препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв на діафрагми з латексу відсутні.

Антагоністи вітаміну К.

Підвищення коагуляційної проби (ПЧ/МНІ) і/або кровотеча були зафіксовані у пацієнтів, які приймали кліндаміцин у поєднанні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарин, аценокумарол і флуїндіон).

Тому потрібно часто контролювати коагуляційні проби у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К.

Особливості застосування.

Перед або одразу після початку застосування Далацину у формі вагінальних супозиторіїв може виникнути необхідність у проведенні лабораторного аналізу на наявність інших збудників інфекцій, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* та гонококи.

Застосування Далацину у формі вагінальних супозиторіїв може призвести до надмірного росту нечутливих до препарату мікроорганізмів, зокрема дріжджів.

Під час або після застосування антимікробних засобів можуть виникати симптоми, що вказують на псевдомембранозний коліт. Випадки псевдомембранозного коліту відзначалися при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі кліндаміцину, і тяжкість може коливатися від слабкої до загрозової для життя. Тому необхідно враховувати таку можливість у пацієнтів, у яких розвинулася діарея після застосування антибактеріальних засобів. Після відміни лікарського засобу симптоми помірною розлади можуть зменшуватися.

У випадку виникнення псевдомембранозної діареї застосування кліндаміцину слід припинити. Слід призначити відповідне антибактеріальне лікування. Препарати, що інгібують перистальтику, в цьому випадку протипоказані.

Рекомендується з обережністю призначати Далацин у формі вагінальних супозиторіїв пацієнткам із запальним захворюванням кишечника, зокрема хворобою Крона.

Як і при будь-яких вагінальних інфекціях, статеві контакти в період застосування препарату Далацину у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендовані. Основа вагінальних супозиторіїв може послаблювати міцність латексних презервативів та протизаплідних діафрагм (див. розділ «Несумісність»). Не рекомендується застосовувати такі засоби протягом 72 годин після лікування препаратом, оскільки їх протизаплідна ефективність та захисні властивості від хвороб, що передаються статевим шляхом, можуть бути знижені.

У період застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендується використання інших виробів, призначених для інтравагінального введення (таких як тампони, засоби для спринцювання).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Далацину у формі вагінальних супозиторіїв протягом I триместру вагітності не рекомендується, оскільки немає відповідних добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам протягом цього періоду.

За даними клінічних досліджень застосування Далацину у формі вагінального крему жінкам протягом II триместру вагітності та системне застосування кліндаміцину фосфату протягом II та III триместрів не призводило до розвитку вроджених аномалій.

Далацин у формі вагінальних супозиторіїв можна застосовувати у II та III триместрі вагітності тільки у разі явної необхідності. У період вагітності рекомендовано пальцеве введення вагінальних супозиторіїв.

Невідомо, чи проникає кліндаміцин у грудне молоко після застосування вагінальних супозиторіїв. Однак повідомлялося про наявність кліндаміцину у грудному молоці після перорального або парентерального застосування. Тим не менше, слід ретельно оцінити співвідношення користі-ризиків, призначаючи вагінальні супозиторії кліндаміцину у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає жодних підстав вважати, що кліндаміцин впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза: 1 супозиторій інтравагінально, бажано перед сном, протягом 3 днів поспіль.

Введення без аплікатора

Витягнути супозиторій з фольги.

Лягти на спину і підтягнути коліна до грудей.

Ввести супозиторій у піхву за допомогою середнього пальця руки якнайглибше, але щоб не викликати неприємні відчуття.

При наявності в упаковці аплікатора пацієнтка може використовувати його для полегшення введення супозиторія.

Введення за допомогою аплікатора

Пластиковий аплікатор, що знаходиться в упаковці з препаратом, призначений для правильного інтравагінального введення супозиторія.

Витягнути супозиторій з фольги.

Помістити плоский кінець супозиторія в отвір аплікатора.

Лягти на спину і підтягнути коліна до грудей.

Тримаючи аплікатор за ребристий кінець корпусу, акуратно ввести його у піхву якнайглибше, але щоб не викликати неприємні відчуття.

Повільно натискаючи на плунжер, ввести супозиторій у піхву.

Витягнути аплікатор з піхви.

Після кожного використання аплікатор слід вимити теплою водою з милом і дати йому повністю висохнути.

Застосування дітям: застосування Далацину у формі вагінальних (піхвових) супозиторіїв у педіатричній практиці не досліджували.

Застосування пацієнтам літнього віку: застосування Далацину у формі вагінальних супозиторіїв пацієнткам віком від 65 років не досліджували.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок: застосування Далацину у формі вагінальних супозиторіїв пацієнткам з порушенням функції нирок не досліджували.

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Про випадки передозування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не повідомлялося. Кліндаміцину фосфат, що міститься у препараті та застосовується вагінально, може всмоктуватися в кількості, достатній для розвитку системних ефектів.

У випадку передозування показане застосування загального симптоматичного і підтримуючого лікування, якщо необхідно.

При випадковому прийомі препарату внутрішньо можливе виникнення ефектів, порівнянних з терапевтичними концентраціями кліндаміцину у випадку перорального застосування.

Побічні реакції.

Безпека триденної терапії препаратом Далацин у формі вагінальних супозиторіїв оцінювалася при клінічних дослідженнях, протягом яких повідомлялося про реакції, наведені у таблиці 1, що були визнані пов'язаними із застосуванням препарату. За частотою вони поділялися на: часто \square 1/100 і \square 1/10, нечасто \square 1/1000 і $<$ 1/100.

Таблиця 1

MedDRA Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Нечасто	Спазми в животі, діарея, нудота, локалізований біль у животі, блювання
<i>Загальні розлади та порушення у місці введення</i>	Нечасто	Біль і свербіж у місці введення, гарячка, генералізований біль, локалізований набряк
	Часто	Вагінальний кандидоз

<i>Інфекції та інвазії</i>	Нечасто	Грибкові інфекції, пієлонефрит, вагініт / вагінальні інфекції, кандидоз (на тілі)
<i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	Нечасто	Біль у боку
<i>З боку нервової системи</i>	Нечасто	Головний біль
<i>З боку нирок і сечовидільної системи</i>	Нечасто	Дизурія
<i>З боку статевих органів та молочної залози</i>	Часто	Вульвовагінальні розлади, біль у піхві
	Нечасто	Порушення менструального циклу, виділення з піхви
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Нечасто	Свербіж, висипання

У таблиці 2 наведені реакції, пов'язані з лікуванням, що зареєстровані протягом постмаркетингового спостереження. Частота: дуже рідко <1/10000.

Таблиця 2

MedDRA Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
<i>З боку статевої системи та молочних залоз</i>	Дуже рідко	Вульвовагінальні подразнення, біль у піхві

У таблиці 3 наведені побічні реакції, значущі з медичної точки зору, які відзначалися під час терапії системними препаратами кліндаміцину. Частота: дуже рідко <1/10000.

Таблиця 3

MedDRA Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Дуже рідко	Тимчасова нейтропенія (лейкопенія), агранулоцитоз, тромбоцитопенія
<i>З боку імунної системи</i>	Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Дуже рідко	Жовтяниця
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Дуже рідко	Мультиформна еритема, подібна до синдрому Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз

У ході клінічних досліджень повідомлялося про наступні побічні реакції під час лікування кліндаміцином у формі вагінального крему.

Інфекції та інвазії: бактеріальні інфекції, кандидоз шкіри.

Розлади імунної системи: гіперчутливість.

Розлади ендокринної системи: гіпертироїдизм.

Розлади нервової системи: запаморочення, дисгевзія.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: інфекції верхніх дихальних шляхів, носова кровотеча.

Розлади шлунково-кишкового тракту: запор, здуття живота, метеоризм, запах з рота, порушення шлунково-кишкового тракту, диспепсія.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: кропивниця, еритема, макулопапульозний висип.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у спині.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: інфекції сечовидільного тракту, глюкозурія, протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий і перинатальний стан: аномальні пологи.

Порушення з боку статевих органів та молочної залози: вульвовагініт, маткова кровотеча, трихомональний вульвовагініт, біль у тазу, ендометріоз.

Загальні розлади та порушення у місці введення: запалення, біль.

Результати досліджень: мікробіологічний тест поза нормою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці

Упаковка. По 3 супозиторії у ламінованій фользі (стріпі) з 1 аплікатором у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармація і Апджон Компані/Pharmacia & Upjohn Company.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (MI) 49001, США/7000 Portage Road, Kalamazoo Michigan (MI) 49001, USA.