ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАЛАЦИН Ц

(Dalacin C)

Склад:

діюча речовина: кліндаміцин;

1 капсула містить 177,515 мг кліндаміцину гідрохлориду, що еквівалентно кліндаміцину 150 мг;

1 капсула містить 355,030 мг кліндаміцину гідрохлориду, що еквівалентно кліндаміцину 300 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; тальк; магнію стеарат; оболонка капсули по 150 мг: титану діоксид (Е 171), желатин;

оболонка капсули по 300 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, індигокармін (Е 132), еритрозин (Е 127).

Лікарська форма. капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 150 мг: тверді непрозорі желатинові капсули, що містять порошок білого кольору, розмір №1, з білого кольору кришечкою та корпусом, з нанесеним чорним чорнилом логотипом Pfizer та кодом «CLIN 150»;

капсули по 300 мг: тверді непрозорі желатинові капсули, що містять порошок білого кольору, розмір №0, з лавандового кольору кришечкою та корпусом, з нанесеним чорним чорнилом логотипом Pfizer та кодом «CLIN 300».

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Лінкозаміди. Код АТХ J01F F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Кліндаміцин належить до антибіотиків групи лінкозамідів. Механізм дії кліндаміцину базується на пригніченні біосинтезу білка шляхом зв’язування з субодиницею

50S та впливом як на утворення рибосом, так і на процес трансляції. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, швидкий гідроліз *in vivo* перетворює його на антибактеріально активний кліндаміцин. У звичайних дозах кліндаміцин демонструє бактеріостатичну активність.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок. Ефективність буде істотно залежати від часу, впродовж якого рівень діючої речовини перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) збудника (%Ч/МІК).

Механізм розвитку резистентності. Резистентність до кліндаміцину найчастіше виникає через мутації на ділянці зв'язування антибіотиків рРНК або метилювання специфічних нуклеотидів у 23S-рРНК субодиниці 50S. Ці зміни можуть обумовлювати перехресну резистентність *in vitro* до макролідів і стрептограмінів типу В (фенотип MLS_B). Резистентність іноді зумовлена змінами у рибосомальних білках.

Резистентність у стафілококів і стрептококів головним чином буде результатом підвищеної інтеграції метильних груп у 23S-рРНК (так звана конститутивна MLSB-резистентність), що значною мірою знижує зв'язувальну афінність кліндаміцину до рибосоми. Більшість метицилінрезистентних штамів *S. aureus* (MRSA) має конститутивний MLSB-фенотип і, отже, є кліндаміцинрезистентними. Тому інфекції, спричинені резистентними до макролідів стафілококами, не слід лікувати кліндаміцином навіть при продемонстрованій *in vitro* чутливості внаслідок ризику селекції під час лікування мутантних штамів із конститутивною MLSB-резистентністю.

Штами з конститутивною MLSB-резистентністю демонструють повну перехресну резистентність між кліндаміцином і лінкоміцином, макролідами (наприклад, азитроміцином, кларитроміцином, еритроміцином, рокситроміцином, спіраміцином), а також стрептограміном В. Резистентність до кліндаміцину може бути індукована макролідами в макролідорезистентних бактеріальних ізолятах. Індуковану резистентність можна визначити за допомогою методу дисків (диско-дифузійного D-тесту) або методом розведення в бульйоні.

Рідше зустрічаються механізми резистентності, які включають модифікацію антибіотика та активний ефлюкс. Існує повна перехресна резистентність між кліндаміцином і лінкоміцином. Як і для багатьох антибіотиків, частота виникнення резистентності залежить від виду бактерій та географічної зони. Частота резистентності до кліндаміцину вища у метицилінрезистентних стафілококових ізолятів та пеніцилінрезистентних пневмококових ізолятів, ніж в організмів, чутливих до цих речовин.

Граничні значення. Розповсюдженість набутої резистентності може варіювати для окремих видів залежно від географічного положення та часу, і тому потрібна місцева інформація щодо резистентності, зокрема при лікуванні тяжких інфекцій. Якщо ефективність кліндаміцину принаймні до деяких видів інфекцій є сумнівною за рахунок місцевого характеру резистентності, слід звернутися за порадою експерта. Особливо у разі тяжких інфекцій або неефективності терапії слід встановити мікробіологічний діагноз із визначенням патогену та його чутливості до кліндаміцину.

Резистентність, як правило, визначається критеріями інтерпретації чутливості (граничними значеннями), встановленими Європейським комітетом з тестування чутливості до протимікробних засобів (EUCAST) для системних антибіотиків. Тестування кліндаміцину проводили із застосуванням звичайного методу послідовних розведень.

Таблиця 1.

Граничні значення за EUCAST (Європейський комітет з тестування чутливості до протимікробних засобів)

	Граничні значення МІК (мг/мл)		Діаметр зони граничних значень (мм)[a]	
Мікроорганізм	*Чутливий*	*Резистентний*	*Чутливий*	*Резистентний*
Види *Staphylococcus*[1]	£ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л	≥ 22[А]	< 19[А]
Види *Streptococcus* (групи A, B, C, G)[1, 2]	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л	≥ 17[Б]	< 17[Б]
Streptococcus pneumoniae[1]	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л	≥ 19[Б]	< 19[Б]
Стрептококи групи «viridians»[1]	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л	≥ 19[Б]	< 19[Б]
Види *Bacteroides*	(£ 4 мг/л)[3]	(> 4 мг/л)[3]	Не застосовується	Не застосовується
Види *Prevotella*	£ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л	Не застосовується	Не застосовується
Fusobacterium necrophorum	£ 0,25 мг/л	£ 0,25 мг/л	Не застосовується	Не застосовується
Clostridium perfringens	£ 0,25 мг/л	£ 0,25 мг/л	Не застосовується	Не застосовується
Cutibacterium acnes	£ 0,25 мг/л	£ 0,25 мг/л	Не застосовується	Не застосовується

–

Клінічні граничні значення за EUCAST у вигляді таблиці.

[1]Індукована резистентність до кліндаміцину (MLSB-резистентність) виявляється в результаті антагоністичної дії кліндаміцину і макролідів. Якщо резистентність не виявлена, то повідомляється про чутливість до кліндаміцину. Якщо таку виявлено, то повідомляється про резистентність до кліндаміцину.

[2] У разі доведеної індукованої MLSB-резистентності даються такі рекомендації:

1. Результат тесту на кліндаміцин не надається.

2. Замість результату додається такий коментар:

Виявлено індуковану MLSB-резистентність. Кліндаміцин не підходить для монотерапії, але може застосовуватись у комбінованій терапії з β-лактамом або глікопептидом.

[3] Граничні значення ґрунтуються на епідеміологічному граничному значенні (ECOFF), що відрізняє ізоляти дикого типу від ізолятів із зниженою чутливістю.

[А]Для виявлення індукованої резистентності до кліндаміцину розміщують диски з еритроміцином та кліндаміцином на відстані 12–20 мм (від краю до краю) та визначають антагонізм (феномен D).

[Б]Для виявлення індукованої резистентності до кліндаміцину розміщують диски з еритроміцином та кліндаміцином на відстані 12–16 мм (від краю до краю) та визначають антагонізм (феномен D).

Таблиця 2.

Діапазони контролю якості за EUCAST для визначення МІК та дискової зони

Контроль якості штаму	*Діапазон МІК (мкг/мл)*	*Дифузійний діапазон (діаметр зони у мм)*
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,06–0,25	23–29
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,03–0,125	22–28

ATCC® є зареєстрованою торговою маркою Американської колекції типових культур.

Розповсюдженість набутої резистентності. Розповсюдженість набутої резистентності на основі даних за останні 5 років, отриманих у рамках національних проектів із нагляду за резистентністю і досліджень (станом на квітень 2022 р).

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

- *Actinomyces israelii* °

- *Gardnerella vaginalis* °

- *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий)

- *Streptococcus pneumoniae*

- *Streptococcus pyogenes*

- Стрептококи групи «viridians» ○^

Анаеробні мікроорганізми:

- Види *Bacteroides* ° (за винятком *B. fragilis*)

- *Clostridium perfringens* °

- *Fusobacterium* °*necrophorum*

- Види *Peptoniphilus* °

- Види *Peptostreptococcus* °

- Види *Prevotella* ○

- *Cutibacterium acnes*°

- Види *Veillonella* °

Інші мікроорганізми:

- *Chlamydia trachomatis* °

- *Chlamydia pneumoniae* °

- *Mycoplasma hominis* °

Види, для яких набута резистентність може являтися проблемою.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

- *Staphylococcus aureus*

- *Staphylococcus aureus* (метицилінрезистентний)

- *Staphylococcus epidermidis* #

- *Staphylococcus haemolyticus*

- *Staphylococcus hominis*

- *Streptococcus agalactiae*

Анаеробні мікроорганізми:

- *Bacteroides fragilis* °

Резистентні мікроорганізми.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

- Види *Enterococcus*

- *Listeria monocytogenes*

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

- *Escherichia coli*

- *Haemophilus influenzae*

- Види *Klebsiella*

- *Pseudomonas aeruginosa*

Анаеробні мікроорганізми:

- *C. difficile*

Інші мікроорганізми:

- *Mycoplasma pneumoniae*

- *Ureaplasma urealyticum*

° На момент публікації оновлених даних не було. Основна література, стандартна література і рекомендації з лікування припускають наявність чутливості.

^Загальний термін для позначення гетерогенної групи видів стрептококів. Частота резистентності може варіювати залежно від відповідних видів стрептококів.

[#] У відділеннях інтенсивної терапії рівень резистентності становить ≥ 50%.

Фармакокінетика.

Резорбція, розподіл та зв’язування з білками. Відмінність між похідними кліндаміцину, що застосовувалися, полягає лише у часі всмоктування та розщеплення ефірів. Після цього кліндаміцин присутній в організмі у вигляді вільної основи (активна форма). Його ефіри слід вважати попередниками лікарського засобу.

Після перорального застосування кліндаміцину гідрохлорид і кліндаміцину 2-пальмітату гідрохлорид швидко та майже повністю всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. Одночасний прийом їжі дещо уповільнює всмоктування. При застосуванні натще максимальні концентрації у сироватці крові досягаються приблизно через 45–60 хвилин, а при застосуванні після їди – приблизно через 2 години. Після перорального застосування однократної дози 150 мг або 300 мг концентрації становлять від 1,9 до 3,9 мкг/мл та від 2,8 до 3,4 мкг/мл відповідно (застосування натще).

Зв’язування кліндаміцину з білками плазми крові залежить від його концентрації та становить від 60 % до 94 % у межах терапевтичного діапазону.

Кліндаміцин легко проникає у тканини, проходить крізь плацентарний бар’єр і надходить у грудне молоко. Дифузія в субарахноїдальний простір є недостатньою навіть при запаленні мозкових оболонок. У кістковій тканині досягаються високі концентрації.

Біотрансформація та виведення. Розпад кліндаміцину головним чином відбувається у печінці. Деякі метаболіти є мікробіологічно активними. Лікарські засоби, що діють як індуктори печінкових ферментів, скорочують середній час утримання кліндаміцину в організмі.

Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки та кишечнику людини продемонстрували, що *окислення* кліндаміцину відбувається головним чином за допомогою CYP3A4 за незначної участі CYP3A5 з утворенням кліндаміцину сульфоксиду та другорядного метаболіту N-десметил-кліндаміцину.

Виведення кліндаміцину відбувається приблизно на 2/3 із калом і на 1/3 з сечею.

Період напіввиведення кліндаміцину з сироватки крові становить приблизно 3 години у дорослих і близько 2 годин у дітей. При порушенні функції нирок і печінковій недостатності середнього або тяжкого ступеня період напіввиведення подовжується.

Кліндаміцин не виводиться шляхом діалізу.

Педіатричні пацієнти віком від 2 до 18 років з ожирінням і дорослі віком від 18 до 20 років з ожирінням. Аналіз фармакокінетичних даних у пацієнтів з ожирінням: у дітей віком від 2 до 18 років та дорослих віком від 18 до 20 років – продемонстрував, що кліренс кліндаміцину та об’єм розподілу, нормалізовані на загальну масу тіла, порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною масою тіла.

Біодоступність. Абсолютна біодоступність кліндаміцину була визначена у рамках клінічного дослідження (1994). Кожен із 16 здорових добровольців чоловічої статі отримував 600 мг кліндаміцину внутрішньовенно (у формі кліндаміцину фосфату) і перорально (2 капсули, кожна з яких містить 300 мг кліндаміцину гідрохлориду).

Передумова застосування – на порожній шлунок.

Таблиця 3.

Середні арифметичні значення (mA), стандартне(-і) відхилення (s) і середні геометричні значення (mG) після перорального та внутрішньовенного (в/в) застосування

Показники	*Перорально*			*в/в*		
	mA	s	mG	mA	s	mG
Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) [мкг/мл]	5,3	1,0	5,2	11,1	3,9	10,6
Площа під кривою концентрація-час (AUC) [мкг/мл*год]	16,9	6,1	15,9	31,8	6,7	31,1
Час максимальної концентрації у плазмі крові (t_{max}) [год]	0,76	0,36	0,70	0,46	0,10	0,45

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострі та хронічні бактеріальні інфекції, спричинені чутливими до кліндаміцину патогенами, зокрема:

- інфекції кісток і суглобів;

- інфекції ділянки вуха, носа та горла;

- інфекції ділянки зубів і щелеп;

- інфекції нижніх дихальних шляхів;

- інфекції тазової та черевної ділянки;

- інфекції жіночих статевих органів;

- інфекції шкіри та м’яких тканин;

- скарлатина.

При тяжкій клінічній картині спочатку слід проводити лікування лікарськими засобами, що містять кліндаміцин та які повільно вводять в кровоносну судину (шляхом інфузій).

Протипоказання.

Далацин Ц не слід застосовувати пацієнтам із відомою чутливістю до кліндаміцину, лінкоміцину або до будь-якої іншої складової лікарського засобу.

Далацин Ц не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрація антибіотика, яка досягається у спинномозковій рідині, є надто низькою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антагонізм (індукована резистентність) спостерігався *in vitro* між кліндаміцином та еритроміцином щодо підгрупи макролідорезистентних бактеріальних ізолятів. Обидва препарати не повинні застосовуватися одночасно з огляду на потенційну клінічну значущість, за винятком випадків, коли проводилися відповідні тести на чутливість.

Патогенні мікроорганізми демонструють перехресну резистентність до кліндаміцину та лінкоміцину.

Внаслідок притаманних кліндаміцину властивостей щодо блокування нервово-м’язової передачі він може посилювати ефект м’язових релаксантів (наприклад ефіру, тубокурарину, панкуронію галіду). Це може призводити до виникнення під час операцій неочікуваних загрозливих для життя ситуацій. Таким чином, Далацин Ц слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують зазначені вище лікарські засоби.

Антагоністи вітаміну К. Повідомлялось про підвищені показники досліджень коагуляції (протромбіновий час/ міжнародне нормалізоване співвідношення) та/ або кровотечу у пацієнтів, які застосовували кліндаміцин у комбінації з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарин, аценокумарол та флуіндіон). Тому таким пацієнтам слід часто проводити моніторинг результатів досліджень коагуляції.

Кліндаміцин метаболізується головним чином за допомогою CYP3A4 і меншою мірою – за допомогою CYP3A5 з утворенням основного метаболіту кліндаміцину сульфоксиду та другорядного метаболіту N-десметил-кліндаміцину. Отже, інгібітори CYP3A4 і CYP3A5 можуть зменшити кліренс кліндаміцину, а індуктори цих ізоферментів – підвищити кліренс кліндаміцину. При застосуванні потужних індукторів CYP3A4, наприклад рифампіцину, слід здійснювати моніторинг щодо втрати ефективності.

Дослідження *in vitro* демонструють, що кліндаміцин не інгібує CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 або CYP2D6 і лише помірно інгібує CYP3A4. Отже, клінічно важливі взаємодії між кліндаміцином і препаратами, що застосовуються одночасно та метаболізуються цими CYP-ферментами, малоймовірні.

Особливості застосування.

Далацин Ц слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів:

- з порушенням функції печінки;

- з порушеннями нервово-м’язової передачі (міастенія гравіс, хвороба Паркінсона);

- з наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань (наприклад запалення товстої кишки);

- з атопією;

- з алергіями та астмою.

Примітка: Далацин Ц не слід застосовувати пацієнтам із гострими інфекціями дихальних шляхів, якщо вони спричинені вірусами.

Далацин Ц не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрації антибіотика, що досягаються у спинномозковій рідині, є надто низькими.

Повідомлялося про тяжкі реакції гіперчутливості у пацієнтів, які отримували лікування кліндаміцином, включаючи серйозні реакції з боку шкіри, такі як реакція на лікарський засіб з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзантематозний пустульоз. У разі виникнення реакції гіперчутливості або серйозних реакцій з боку шкіри лікування кліндаміцином слід припинити та призначити належне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

При довготривалому лікуванні (протягом більше ніж 10 днів) показники клінічного аналізу крові та функції печінки і нирок слід регулярно перевіряти.

Довготривале і повторне застосування препарату Далацин Ц може призводити до розвитку суперінфекції або колонізації шкіри та слизових оболонок резистентними мікроорганізмами або дріжджовими грибами.

Під час застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кліндаміцину, повідомлялося про виникнення діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD) зі ступенем тяжкості проявів від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну флору товстої кишки, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини A і B, що сприяє розвитку CDAD та є першопричиною розвитку антибіотикасоційованого коліту. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, спричиняють підвищення захворюваності та летальності, оскільки ці інфекції можуть бути нечутливими до протимікробної терапії та потребувати проведення колектомії.

Слід розглядати можливість виникнення CDAD у всіх пацієнтів із діареєю внаслідок застосування антибіотиків. Необхідно ретельно збирати анамнез, оскільки повідомлялося про випадки розвитку CDAD у період до двох місяців після застосування антибактеріальних препаратів. Можливе прогресування до коліту, у тому числі псевдомембранозного коліту (див. розділ «Побічні реакції»), ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до летального.

При встановленні діагнозу антибіотикасоційованої діареї або антибіотикасоційованого коліту чи при наявності підозр на такі стани застосування антибактеріальних засобів, включаючи кліндаміцин, слід відмінити та розпочати застосування належних терапевтичних заходів. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, у цій ситуації протипоказані.

У разі псевдомембранозного коліту від середнього до тяжкого ступеня слід розглянути можливість застосування рідини та електролітів, додаткового вживання протеїнів та застосування антибактеріальних препаратів, клінічно ефективних для лікування колітів, спричинених *Clostridium difficile*.

У разі подовження терапії слід провести функціональні проби печінки та нирок.

Нечасто повідомлялося про гостре ураження нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. У пацієнтів з наявною нирковою дисфункцією та у пацієнтів, які приймають супутні нефротоксичні препарати, слід розглянути можливість моніторингу функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Інколи лікування кліндаміцином є можливою альтернативою у разі алергії на пеніцилін

(підвищена чутливість до пеніциліну). Перехресна алергія між кліндаміцином і пеніциліном невідома, і її розвиток також не очікується внаслідок наявності структурних відмінностей між цими речовинами. Проте, в окремих випадках, в осіб, які вже мали алергію на пеніцилін повідомлялося про анафілактичні реакції (підвищену чутливість) і на кліндаміцин. Це слід враховувати при застосуванні кліндаміцину для лікування пацієнтів з алергією на пеніцилін.

Далацин Ц містить 209,49 мг або 253,97 мг лактози моногідрату на 1 капсулу по 150 мг або 300 мг відповідно. При застосуванні препарату відповідно до інструкцій із дозування з кожною дозою пацієнт отримує до 837,96 мг лактози. Це відповідає загальній кількості лактози, що міститься у 4 капсулах препарату Далацин Ц 150 мг. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдром порушеного всмоктування глюкози та галактози не слід застосовувати Далацин Ц.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності.

Результати великого дослідження з участю вагітних жінок, які застосовували кліндаміцин протягом I триместру вагітності (впливу кліндаміцину зазнали приблизно 650 новонароджених), не продемонстрували підвищення частоти вад розвитку у новонароджених. Проте наявні дані щодо безпеки застосування кліндаміцину у період вагітності є недостатніми.

Результати експериментальних досліджень на тваринах не припускають наявності безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, перебіг пологів або постнатальний розвиток.

Кліндаміцин проникає крізь плаценту. Припускається, що в організмі плода досягається терапевтична ефективна концентрація. При застосуванні препарату в період вагітності слід ретельно зважувати користь і можливі ризики, пов’язані з лікуванням.

Застосування у період годування груддю.

Кліндаміцин екскретується у грудне молоко людини. Повідомлялось, про наявність кліндаміцину у грудному молоці людини у концентраціях від < 0,5 до 3,8 мкг/мл при системному застосуванні. Тому в новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, не можна виключити появу таких небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, як: діарея або кров у калі, сенсибілізація, висипання та колонізація слизових оболонок дріжджовими грибами. Внаслідок ризику розвитку тяжких побічних реакцій у новонароджених, які перебувають на грудному годуванні, жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати кліндаміцин.

Фертильність.

Результати досліджень на тваринах не продемонстрували жодних ознак порушень репродуктивної функції. Даних щодо впливу кліндаміцину на репродуктивну функцію людини немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Кліндаміцин чинить легкий або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Деякі побічні реакції (зокрема запаморочення, сонливість, див. розділ «Побічні реакції») можуть впливати на здатність концентрувати увагу та на швидкість реакції; тому вони можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Далацин Ц слід застосовувати, запиваючи достатньою кількістю рідини (щонайменше 1 великою склянкою води), щоб уникнути можливого подразнення стравоходу.

У разі підозри на інфекцію, спричинену β-гемолітичним стрептококом, або у разі наявності ознак β-гемолітичного стрептококу лікування слід проводити протягом щонайменше 10 днів.

Капсули по 150 мг.

Дорослі. Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дорослим та дітям віком від 14 років застосовувати 4–12 капсул на добу (що еквівалентно 0,6–1,8 г кліндаміцину).

Добова доза розподіляється на 4 прийоми.

Для забезпечення вищих доз також існують лікарські форми з вищим вмістом активної речовини.

Капсули по 300 мг.

Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дорослим та дітям віком від 14 років застосовувати 2–6 капсул на добу (що еквівалентно 0,6–1,8 г кліндаміцину).

Добова доза розподіляється на 2, 3 або 4 окремих прийоми.

Діти та підлітки.

Дозу кліндаміцину слід призначати з урахуванням загальної маси тіла незалежно від ожиріння.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати дозу для дорослих.

Для дітей віком до 14 років існують лікарські форми з меншим вмістом активної речовини.

Захворювання печінки. У пацієнтів із захворюванням печінки від помірно тяжкого до тяжкого ступеня період напіввиведення кліндаміцину подовжений. Зазвичай, якщо Далацин Ц застосовувати кожні 8 годин, знижувати дозу не потрібно. Але у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю слід контролювати рівень кліндаміцину у плазмі крові. Залежно від отриманих результатів може бути необхідним зниження дози або подовження інтервалів між дозами.

Захворювання нирок. При захворюванні нирок період напіввиведення кліндаміцину подовжений; але при порушенні функції нирок легкого або середнього ступеня знижувати дозу не потрібно. Проте у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або анурією слід контролювати рівень кліндаміцину у плазмі крові. Залежно від результатів цих вимірювань

може бути необхідним зниження дози або, як альтернатива, подовження інтервалів між прийомами до 8 або навіть 12 годин.

Гемодіаліз. Кліндаміцин не виводиться шляхом гемодіалізу. Тому до або після проведення гемодіалізу застосування додаткової дози не потрібне.

Діти.

Капсули препарату Далацин Ц не підходять для застосування дітям, які не можуть ковтнути їх цілими. Капсули не дають змоги точно дозувати препарат в мг/кг, тому в деяких випадках може бути необхідним застосування препарату в іншій, більш зручній лікарській формі.

Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дітям віком до 14 років слід застосовувати 8–25 мг кліндаміцину на кілограм маси тіла на добу, див. таблицю 4.

Таблиця 4.

Маса тіла	*Кількість капсул на добу (капсули по 150 мг)*	*Кліндаміцин, мг*
20 кг	3 капсули	450 мг
30 кг	4–5 капсул	600–750 мг
40 кг	4–6 капсул	600–900 мг
50 кг	4–8 капсул	600–1200 мг

Добова доза розподіляється на 3–4 окремих дози. Як правило, перевага надається застосуванню у вигляді 4 доз.

Передозування.

Дотепер симптомів передозування не спостерігалося. При необхідності показане промивання шлунка. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз не є ефективними для виведення кліндаміцину з сироватки крові. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, були виявлені у ході клінічних досліджень та протягом спостережень після виходу препарату на ринок. У кожній категорії побічні реакції наведено за частотою та за клінічною значущістю.

За частотою побічні реакції поділяються на такі категорії: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних). Побічні реакції перелічено у кожній категорії за зниженням ступеня тяжкості.

<u>Інфекції та інвазії.</u>

Часто: псевдомембранозний коліт*.

Частота невідома: коліт, спричинений *Clostridium difficile*,* вагінальні інфекції*.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Часто: агранулоцитоз*, нейтропенія*, тромбоцитопенія*, лейкопенія*, еозинофілія.

З боку імунної системи.

Рідко: медикаментозна лихоманка.

Дуже рідко: анафілактична реакція*.

Частота невідома: анафілактичний шок*, анафілактоїдна реакція*, гіперчутливість*.

З боку нервової системи.

Нечасто: спотворення смаку, блокада нервово-м’язової передачі.

Частота невідома: запаморочення, сонливість, головний біль.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: подразнення стравоходу, езофагіт*, стоматит, діарея, біль у животі, блювання, нудота.

Частота невідома: виразка стравоходу*.

Гепатобіліарні розлади.

Дуже рідко: транзиторний гепатит із холестатичною жовтяницею.

Частота невідома: жовтяниця.*

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: макулопапулярна екзантема, короподібна екзантема*, кропив’янка.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса – Джонсона*, синдром Лайєлла, набряк Квінке/ангіоневротичний набряк*, ексфоліативний дерматит*, бульозний дерматит*, мультиформна еритема, свербіж, вагініт.

Дуже рідко: висипання та утворення пухирів (реакції гіперчутливості).

Частота невідома: реакція на лікарський засіб з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром)*, гострий генералізований екзантематозний пустульоз*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Дуже рідко: поліартрит.

З боку нирок і сечовидільної системи.

Частота невідома: гостра ниркова недостатність.

Результати лабораторних досліджень.

Часто: відхилення від норми біохімічних показників функції печінки.

*Побічні реакції, виявлені під час застосування препарату після реєстрації (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції на застосування антибіотиків (ефект класу).

Часто при застосуванні препарату Далацин Ц може розвиватися псевдомембранозний коліт. Одразу після виявлення (діагностування) псевдомембранозного коліту лікарю слід розглянути можливість припинення застосування препарату Далацин Ц та розпочати відповідне лікування (застосування спеціальних антибіотиків/хіміотерапевтичних засобів із клінічно доведеною ефективністю). Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, протипоказані.

Застосування кліндаміцину може призвести до надмірного росту інших кишкових мікроорганізмів, зокрема грибів.

Інколи алергічні реакції виникають навіть після першого застосування. Дуже рідко виникають тяжкі гострі алергічні реакції, такі як анафілактичний шок. У такому випадку застосування препарату Далацин Ц слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів (наприклад застосувати антигістамінні засоби, кортикостероїди, симпатоміметики та при необхідності провести штучну вентиляцію).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов’язаних із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 ºС.

Упаковка. По 8 капсул у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фарева Амбуаз/Fareva Amboise.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція/

Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France.