

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УЛЬТРЕКС ФЛ

(ULTREX FL)

Склад:

діюча речовина: кліндаміцин;

1 супозиторій містить 100 мг кліндаміцину у формі кліндаміцину фосфату;

допоміжна речовина: ліпофільна основа*.

* Твердий жир з додаванням гліцеролу моноолеату.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії білого або майже білого кольору сигароподібної форми.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби за винятком комбінації з кортикостероїдами. Антибіотики. Кліндаміцин. 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 трансляції. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко гідролізується, перетворюючись на кліндаміцин, що проявляє антибактеріальну активність.

Кліндаміцин, як і більшість інгібіторів синтезу білків, чинить переважно бактеріостатичну дію. Його ефективність пов'язана з тривалістю часу, коли концентрація діючої речовини залишається вищою МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) збудника інфекції.

Резистентність до кліндаміцину найчастіше виникає через модифікацію цільової ділянки рибосоми, зазвичай шляхом хімічної модифікації основ РНК або точкових мутацій в РНК або іноді в білках. Перехресна резистентність була продемонстрована у деяких організмів *in vitro* між лінкозамидами, макролідами та стрептограмінами В. Продemonстровано перехресну

резистентність між кліндаміцином і лінкоміцином.

Чутливість *in vitro*. Кліндаміцин *in vitro* проявляє активність проти таких зареєстрованих штамів мікроорганізмів, асоційованих з бактеріальним вагінозом: *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus spp.*

Стандартну методологію для тестування чутливості потенційних патогенів бактеріального вагінозу – *Gardnerella vaginalis* і *Mobiluncus spp.* – не визначено. Граничні значення чутливості грамнегативних та грампозитивних анаеробів до кліндаміцину були опубліковані EUCAST. Для клінічних ізолятів, які в результаті аналізу виявились чутливими до кліндаміцину та резистентними до еритроміцину, слід провести також аналіз на виявлення індукованої резистентності до кліндаміцину з використанням D-тесту. Однак граничні значення призначені більше для визначення напрямку системного лікування антибіотиками, ніж місцевого.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Було оцінено системне всмоктування кліндаміцину при інтравагінальному введенні 1 супозиторія кліндаміцину фосфату 1 раз на добу (еквівалентно 100 мг кліндаміцину) 11 здоровим жінкам-добровольцям протягом 3 днів. Приблизно 30 % (у межах від 6 % до 70 %) введеної дози зазнавало системного всмоктування на 3-й день застосування з огляду на показники площі під кривою співвідношення концентрації до часу (AUC). Як порівняння було досліджено системне всмоктування при внутрішньовенному введенні субтерапевтичної дози 100 мг кліндаміцину фосфату 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). $C_{\text{макс}}$ досягалася 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 приблизно через 5 годин після застосування (у межах від 1 до 10 годин). Для порівняння, показники AUC і $C_{\text{макс}}$ після одноразового внутрішньовенного введення в середньому становили 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) при застосуванні у формі супозиторіїв був у середньому в 3 рази нижчим, ніж після одноразового внутрішньовенного 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, при якому 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 (при застосуванні 100 мг кліндаміцину на добу протягом 3 днів у вигляді супозиторіїв кількість кліндаміцину, що абсорбується, становить близько 30 мг на добу порівняно з 600–2700 мг на добу протягом 10 днів або більше при пероральному або парентеральному застосуванні). Загалом системний вплив кліндаміцину при застосуванні вагінальних супозиторіїв значно нижчий, ніж системний вплив від терапевтичної дози після застосування кліндаміцину гідрохлориду перорально (нижчий в 2–20 разів) або застосування кліндаміцину фосфату парентерально (нижчий в 40–50 разів).

Клінічні характеристики.

Показання.

Бактеріальний вагіноз (попередні назви: гемофільний вагініт, гарднерельозний вагініт, неспецифічний вагініт, коринібактеріальний вагініт або анаеробний вагіноз).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини, лінкоміцину або допоміжної речовини, вказаної у розділі «Склад».

УЛЬТРЕКС ФЛ також протипоказаний пацієнтам, які мають в анамнезі коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інформація щодо одночасного застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ 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 (див. розділи «Передозування» та «Фармакокінетика»).

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.

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 флуїндіон). Тому таким пацієнтам слід часто проводити моніторинг результатів досліджень коагуляції.

Не рекомендується використовувати презервативи з латексу протягом лікування препаратом УЛЬТРЕКС ФЛ, що випускається в лікарській формі вагінальних супозиторіїв.

Особливості застосування.

Перед або одразу після початку застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ може виникнути

необхідність у проведенні лабораторного аналізу на наявність інших збудників інфекцій, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* та гонококи.

Застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Випадки псевдомембранозного коліту відзначалися при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі кліндаміцину; ступінь тяжкості може бути від легкого до загрозливого для життя. Тому необхідно враховувати це у пацієнтів, у яких розвинулася діарея після застосування антибактеріальних засобів. У випадках псевдомембранозного коліту середнього ступеня тяжкості покращення стану спостерігається після відміни препарату.

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

Рекомендується з обережністю призначати УЛЬТРЕКС ФЛ пацієнткам із запальними захворюваннями кишечника, такими як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт.

Як і при будь-яких вагінальних інфекціях, статеві контакти в період застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ, вагінальних супозиторіїв, не рекомендовані. Основа вагінальних супозиторіїв може послаблювати міцність латексних презервативів та протизаплідних діафрагм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не рекомендується застосовувати такі засоби протягом 72 годин після лікування препаратом, оскільки їхня протизаплідна ефективність та захисні властивості від захворювань, що передаються статевим шляхом, можуть бути знижені.

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

Гостре ураження нирок

Повідомляли про рідкісні випадки гострого ураження нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Тому у пацієнтів, які отримують тривалу терапію кліндаміцином та мають порушення функції нирок або приймають супутні нефротоксичні препарати, слід розглянути питання про моніторинг функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливі запобіжні засоби під час поводження з препаратом і його утилізації

Не використовуйте цей препарат, якщо упаковка з полівінілхлоридної плівки, у якій містяться вагінальні супозиторії, пошкоджена, відкрита або негерметично запакована.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У дослідженнях на тваринах була продемонстрована репродуктивна токсичність.

Застосування протягом I триместру вагітності не рекомендується, оскільки відсутні відповідні добре контрольовані дослідження щодо застосування препарату вагітним жінкам протягом цього періоду.

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

УЛЬТРЕКС ФЛ можна застосовувати у II та III триместрі вагітності тільки у разі явної необхідності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає кліндаміцин у грудне молоко після вагінального застосування. Хоча й застосовується в значно нижчих дозах, ніж кліндаміцин для системного застосування, приблизно 30 % (в межах від 6 % до 70 %) всмоктується в системний кровообіг. Після системного застосування повідомлялося про виявлення кліндаміцину у грудному молоці людини в концентрації від < 0,5 до 3,8 мкг/мл.

При системному застосуванні кліндаміцину жінкам, які годують груддю, існує ризик розвитку небажаного впливу на мікрофлору шлунково-кишкового тракту немовляти, що перебуває на грудному вигодовуванні. Зокрема, можливі діарея або кров у калі, або висипання. Застосування лікарського засобу УЛЬТРЕКС ФЛ, супозиторіїв вагінальних, жінкам, що годують груддю, можна розглядати, якщо очікувана користь для матері перевищує ризики для дитини.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не було виявлено впливу на фертильність.

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

Вплив препарату УЛЬТРЕКС ФЛ на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

Спосіб застосування та дози.

По одному супозиторію інтравагінально 1 раз на добу на ніч протягом 3 днів підряд. Супозиторій звільнити від контурної упаковки і ввести у піхву у положенні лежачи на спині із зігнутими в колінах та підтягнутими до грудей ногами за допомогою середнього пальця руки якнайглибше, але щоб не викликати неприємні відчуття.

Застосування пацієнтам літнього віку

Застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ у формі вагінальних супозиторіїв пацієнткам віком від 65 років не досліджували.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок

Застосування препарату УЛЬТРЕКС ФЛ 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 УЛЬТРЕКС ФЛ, вагінальних супозиторіїв, дітям не встановлені.

Передозування.

Про випадки передозування препаратом УЛЬТРЕКС ФЛ, що випускається в лікарській формі вагінальних супозиторіїв, не повідомлялося.

Кліндаміцину фосфат, що міститься у препараті та застосовується вагінально, може всмоктуватися в кількості, достатній для розвитку системних ефектів.

У разі передозування показане загальне симптоматичне і підтримуюче лікування, якщо необхідно.

При випадковому прийомі препарату всередину можливе виникнення ефектів, подібних до тих, які виникають при пероральному застосуванні терапевтичних доз кліндаміцину.

Побічні реакції.

Безпека застосування кліндаміцину у формі вагінальних супозиторіїв оцінювалася під час клінічних досліджень за участю невагітних пацієнток. Повідомлялося про таку частоту побічних реакцій: часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$); частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Класи/систем органів	Частота виникнення	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	часто	грибкові інфекції, інфекції, спричинені кандидами
	нечасто	бактеріальні інфекції
	частота невідома	кандидоз (на шкірі)
З боку імунної системи	нечасто	реакції гіперчутливості
З боку ендокринної системи	частота невідома	гіпертиреозидизм
З боку нервової системи	часто	головний біль, запаморочення, дисгевзія
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	нечасто	вертиго

З боку респіраторних, торакальних та медіастинальних розладів	часто	інфекції верхніх дихальних шляхів
	нечасто	носова кровотеча
З боку шлунково-кишкового тракту	часто	біль у животі, діарея, нудота,
	нечасто	здуття живота, запах із рота, метеоризм, блювання
	частота невідома	порушення з боку шлунково-кишкового тракту, псевдомембранозний коліт*, диспепсія
З боку шкіри та підшкірних тканин	часто	свербіж (не в місці застосування)
	нечасто	висипання, еритема, кропив'янка
	частота невідома	макулопапульозний висип
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	нечасто	біль у спині
З боку нирок та сечовидільної системи	нечасто	пієлонефрит, дизурія
	частота невідома	гостре ураження нирок, включаючи гостру ниркову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)
Вагітність, післяпологовий та перинатальний період	часто	патологічні пологи
З боку статевих органів та молочних залоз	часто	вульвовагініт, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагінальний біль, вульвовагінальні порушення
	нечасто	трихомонадний вульвовагініт, вагінальні інфекції, вагінальні виділення, порушення менструального циклу, тазовий біль
	частота невідома	ендометріоз
Загальні розлади та реакції в місці введення	нечасто	біль у місці застосування, свербіж (у місці застосування), місцевий набряк, біль, гарячка (лихоманка)
Результати досліджень	нечасто	результати мікробіологічного дослідження поза нормою

* Псевдомембранозний коліт як побічне явище характерне для всього класу антибактеріальних засобів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 супозиторії у стрипі. По 1 стрипу у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Спільне українсько-іспанське підприємство у формі товариства з обмеженою відповідальністю «Сперко Україна».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга» / UAB «Farmlyga».

Місцезнаходження заявника.

вул. Антакальню, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.