ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛІНДАМІЦИН-М

(CLINDAMYCIN-M)

Склад:

діюча речовина: clindamycin;

1 капсула містить кліндаміцину гідрохлориду в перерахуванні на кліндаміцин 0,15 г (150 мг);

допоміжні речовини: кальцію стеарат, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), желатин, титану діоксид (Е 171), тартразин (Е 102), еритрозин (Е 127), брильянтовий синій, амарант (Е 123).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою і корпусом рожевого кольору; вміст капсул – порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Лінкозаміди. Кліндаміцин. Код АТХ J01F F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Механізм дії кліндаміцину базується на пригніченні біосинтезу білка шляхом зв’язування з субодиницею 50S бактеріальної рибосоми з настанням у більшості випадків бактеріостатичного ефекту.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв’язок. Ефективність буде істотно залежати від часу, впродовж якого рівень речовини перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для причинного патогену.

Механізм розвитку резистентності. В основі розвитку резистентності до кліндаміцину можуть лежати механізми, зазначені нижче. 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 через ризик 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 B.

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.

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 години у дітей. При порушенні функції нирок і печінковій недостатності середнього або тяжкого ступеня період напіввиведення подовжується.

Кліндаміцин не виводиться шляхом діалізу.

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.

Кліндаміцин-М не слід застосовувати пацієнтам із чутливістю до кліндаміцину, лінкоміцину або до будь-якої іншої складової лікарського засобу.

Кліндаміцин-М не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрація антибіотика, яка досягається у спинномозковій рідині, є надто низькою.

Зазвичай така лікарська форма, як капсули не підходить для застосування дітям віком до 6 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

По можливості Кліндаміцин-М не слід поєднувати з еритроміцином, оскільки спостерігався антагоністичний ефект щодо антибактеріальної дії *in vitro*.

Патогенні мікроорганізми демонструють перехресну резистентність до кліндаміцину та лінкоміцину.

Оскільки лікарський засіб Кліндаміцин-М має властивість блокувати нервово-м’язову передачу, 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, Кліндаміцин-М слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують зазначені вище лікарські засоби.

При супутньому застосуванні препарату Кліндаміцин-М надійність протизаплідного ефекту пероральних контрацептивів є сумнівною. Тому під час лікування препаратом Кліндаміцин-М слід додатково застосовувати інші методи контрацепції.

Антагоністи вітаміну К. У пацієнтів, які застосовували кліндаміцин у комбінації з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарин, аценокумарол та флуїндіон), спостерігалися підвищені показники коагуляції (протромбіновий час/ міжнародне норма-лізоване співвідношення) та/або кровотеча. Тому у таких пацієнтів слід проводити моніторинг показників коагуляції.

Особливості застосування.

Кліндаміцин-М 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: Кліндаміцин-М не слід застосовувати пацієнтам із гострими інфекціями дихальних шляхів, якщо вони спричинені вірусами. Кліндаміцин-М 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 Стівена –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. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

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

Довготривале і повторне застосування лікарського засобу Кліндаміцин-М 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 А і В, 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, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до летального наслідку.

При встановленні діагнозу антибіотикасоційованої діареї або антибіотикасоційованого коліту чи при наявності підозри 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 випадках 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 продовження терапії слід провести функціональні проби печінки та нирок.

Нечасто повідомлялось про гостре ураження нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Тому слід розглянути питання про моніторинг функції нирок у пацієнтів, які отримують тривалу терапію, які вже мають порушення функції нирок або приймають супутні нефротоксичні препарати (див. Розділ «Побічні реакції»).

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

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Кліндаміцин-М містить 121 мг лактози моногідрату на 1 капсулу. При застосуванні лікарського засобу відповідно до інструкції пацієнт отримує до 484 мг лактози моногідрату. Це відповідає загальній кількості лактози, що міститься у 4 капсулах лікарського засобу Кліндаміцин-М. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдром порушеного всмоктування глюкози та галактози не слід застосовувати Кліндаміцин-М.

Допоміжні речовини: тартразин (Е 102), амарант (Е 123), натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), що входять до складу оболонки капсули можуть спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені).

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 проникає у грудне молоко. Тому в новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, не можна виключити розвиток сенсибілізації, діареї та колонізації слизових оболонок дріжджовими грибами. Через ризик розвитку тяжких побічних реакцій у новонароджених, які перебувають на грудному годуванні, жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати кліндаміцин.

Репродуктивна функція.

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 або працювати з 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 чи працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Кліндаміцин-М слід приймати, 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.

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 засоби з вищим вмістом активної речовини.

Захворювання печінки. У пацієнтів із захворюванням печінки від помірного до тяжкого ступеня період напіввиведення кліндаміцину подовжений. Зазвичай, якщо Кліндаміцин-М застосовувати кожні 8 годин, знижувати дозу не потрібно. Але за пацієнтами із тяжкою печінковою недостатністю слід спостерігати щодо рівня 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 спостерігати за рівнем 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.

Дану лікарську форму застосовувати дітям віком від 6 років.

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

Таблиця.

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 у виведенні 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 перелічені у кожній категорії за зниженням ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії.

Часто: псевдомембранозний коліт*.

Частота невідома: коліт, викликаний *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, м’які калові маси, 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, 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 та сечовивідних шляхів.

Порушення функції нирок у вигляді азотемії, олігурії та/або протеїнурії.

Частота невідома: гострі ураження нирок: (див. Розділ «Особливості застосування»).

Результати лабораторних досліджень.

Часто: відхилення від норми біохімічних показників функції печінки.

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

Побічні реакції антибіотиків (ефект класу).

Часто при застосуванні лікарського засобу Кліндаміцин-М може розвиватися псевдомембранозний ентероколіт. Одразу після визначення (діагностування) псевдомембранозного ентероколіту лікарю слід розглянути можливість припинення застосування лікарського засобу Кліндаміцин-М та розпочати належне 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

лікарського засобу Кліндаміцин-М 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 моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Через існування антагонізму між кліндаміцином та еритроміцином не рекомендується одночасне їх застосування. Не можна застосовувати разом з ампіциліном, дифенілгідантоїном, барбітуратами, амінофіліном, кальцію глюконатом та магнію сульфатом.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Монфарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 19100, Черкаська обл., м. Монастирище, вул. Заводська, 8.