

## ІНСТРУКЦІЯ

# ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КЛЕВАЗОЛ®

(CLEVAZOL)

### **Склад:**

діючі речовини: clindamycin, miconazole;

1 г крему містить: кліндаміцину фосфату у перерахуванні на кліндаміцин 20 мг, міконазолу нітрату у перерахуванні на міконазол 20 мг;

допоміжні речовини: феноксіетанол та етилгексилгліцерин у перерахуванні на феноксіетанол, пропіленгліколь, ізопропілміристат, спирт цетостеариловий, поліетиленгліколю (макроголу) цетостеариловий ефір, гідроксипропілкрохмалю фосфат, полоксамер, натрію гідроксид, вода очищена.

**Лікарська форма.** Крем вагінальний.

**Основні фізико-хімічні властивості:** крем білого або майже білого кольору. За зовнішнім виглядом має бути однорідним.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Комбінації похідних імідазолу. Код АТХ G01A F20.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Кліндаміцину фосфат є складним ефіром кліндаміцину або 7-(S)-хлоролінкоміцину, напівсинтетичним антибіотиком. Цей антибіотик зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S і впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко зазнає гідролізу з утворенням кліндаміцину, який характеризується антибактеріальною активністю.

Кліндаміцин *in vitro* проявляє активність проти мікроорганізмів, що спричиняють бактеріальний вагіноз, включаючи *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* та анаероби (види *Peptostreptococcus* та *Bacteroides*).

Міконазолу нітрат – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Міконазол інгібує біосинтез ергостеролу і змінює ліпідний склад мембрани, спричиняючи загибель клітини гриба. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дріжджові і дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida glabrata* та інші види *Candida*), а також на інші патогенні гриби (*Malassezia furfur*, *Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). Міконазолу

нітрат чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій.

### **Фармакокінетика.**

Після інтравагінального застосування 1 раз на добу 100 мг кліндаміцину фосфату в концентрації, еквівалентній 20 мг кліндаміцину на 1 г крему, максимальна сироваткова концентрація кліндаміцину досягає в середньому 20 нг/мл (інтервал - від 3 до 93 нг/мл). Майже 3 % (від 0,1 до 7,0 %) застосованої дози абсорбується системно. За іншими даними досліджень системного всмоктування кліндаміцину (на основі AUC) при інтравагінальному введенні здоровим пацієнтам-добровольцям 1 супозиторія з кліндаміцином фосфатом 1 раз на добу, порівняно з аналогічною дозою кліндаміцину у вигляді вагінального крему, системне всмоктування при застосуванні крему було приблизно у 7 разів нижчим, ніж після введення супозиторія: середні значення для вагінального крему AUC і C 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. Після введення у піхву 100 мг кліндаміцину фосфату (20 мг/г) кількість кліндаміцину, що всмоктується, становить 4 %. При інтравагінальному застосуванні міконазолу нітрат абсорбується у незначній кількості (приблизно 1,4 % дози). Міконазолу нітрат не визначається у плазмі крові при інтравагінальному введенні. Екскреція міконазолу при системному застосуванні відбувається із сечею у вигляді метаболітів.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Змішані (бактеріальні та грибові) вульвовагінальні інфекції, вторинні та суперінфекції, спричинені чутливими до препарату бактеріями та грибами.

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до кліндаміцину фосфату або лінкоміцину, міконазолу нітрату або до будь-якого компонента препарату

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

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Показане існування перехресної резистентності між кліндаміцином і лінкоміцином. За умов *in vitro* продемонстрований антагонізм між кліндаміцином та еритроміцином.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні кліндаміцину та засобів, що блокують нервово-м'язову провідність, через можливість посилення і пролонгування міоплегії.

У пацієнок, які застосовували кліндаміцин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином, аценокумаролом та флуїндіоном), спостерігали зростання значень коагуляційних проб [протромбінового часу / міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)] та/або тривалості кровотечі. Таким чином, у пацієнок, які отримують лікування із застосуванням антагоністів вітаміну К, необхідно часто контролювати результати коагуляційних проб.

Відзначена взаємодія міконазолу з ізоформами CYP2C9 і CYP3A4 системи цитохрому P450. Міконазол потенціює дію пероральних атикоагулянтів (наприклад варфарину) та інших препаратів, що піддаються біотрансформації ферментами CYP2C9 (наприклад, пероральні гіпоглікемічні препарати та фенітоїн) та CYP3A4 (наприклад, інгібітори редуктази HMG-CoA —

симвастатин, ловастатин; блокатори кальцієвих каналів — дигідропіридин, верапаміл). Тому терапію препаратами з міконазолом необхідно проводити під контролем лікаря. При одночасному застосуванні з антикоагулянтами необхідно здійснювати моніторинг протромбінового індексу.

При лікуванні препаратом не слід застосовувати одночасно інші вагінальні лікарські засоби.

Застосування Клевазолу® зменшує надійність механічної контрацепції (латексвмісних засобів: презервативи, вагінальні діафрагми).

### **Особливості застосування.**

Перед початком застосування препарату може виникнути необхідність у проведенні лабораторного аналізу на наявність інших збудників інфекцій, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* та гонококи.

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, і тяжкість може коливатися від слабкої до загрозливої 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 препарату слід припинити. Слід призначити відповідне антибактеріальне лікування. Препарати, що інгібують перистальтику, в цьому випадку протипоказані.

Рекомендується з обережністю призначати препарат пацієнтам із запальним захворюванням кишечника, зокрема хворобою Крона.

Можуть спостерігатися рідкісні випадки гострого ураження нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Тому слід розглянути необхідність моніторингу функції нирок у пацієнтів, які отримують тривалу терапію і вже мають порушення функції нирок або приймають супутні нефротоксичні препарати (див. розділ «Побічні реакції»)

Не рекомендується застосовувати препарат Клевазол® одночасно з іншими виробами, призначеними для інтравагінального введення (такими як тампони, засоби для спринцювання).

Слід уникати потрапляння препарату в очі і в порожнину рота.

Під час лікування не рекомендується спринцювання, користування тампонами, а також милом з кислотою рН, які можуть знижувати ефективність препарату. Пацієнтка слід попередити про те, що протягом лікування слід утримуватися від статевих контактів.

Крем містить інгредієнти, які можуть пошкоджувати вироби з латексу чи гуми, такі як презервативи або вагінальні протизаплідні діафрагми. Тому ці вироби не слід застосовувати під час приймання препарату.

Не рекомендується застосовувати такі засоби протягом 72 годин після лікування препаратом, оскільки їх протизаплідна ефективність та захисні властивості від хвороб, що передаються статевим шляхом, включаючи СНІД, можуть бути знижені.

При появі вираженого подразнення слизової оболонки піхви або при відчутті гострого болю

пацієнту слід негайно звернутися до лікаря.

Пропіленгліколь може спричинити подразнення шкіри.

Спирт цетостеариловий може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад контактний дерматит).

При розвитку алергічної реакції необхідно припинити прийом препарату.

Порушення способу застосування препарату може призвести до резистентності мікроорганізмів і їх посиленого росту.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність*

Клевазол<sup>®</sup>, крем для інтравагінального введення, протипоказаний для застосування протягом I триместру вагітності.

Немає добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам.

При інтравагінальному застосуванні крему Клевазол<sup>®</sup> у доклінічних дослідженнях не виявлено тератогенної та ембріотоксичної дії.

За даними клінічних досліджень застосування одного з компонентів препарату – кліндаміцину фосфату – у формі вагінального крему жінкам протягом II триместру вагітності не призводило до збільшення частоти вроджених аномалій.

За даними FDA міконазолу нітрат відноситься до категорії C за потенціалом тератогенності. Доведена відсутність його ембріотоксичної, фетотоксичної, тератогенної дії при внутрішньовенному застосуванні у тварин при доклінічних дослідженнях.

Поряд з цим клінічні дослідження щодо застосування міконазолу при вагітності відсутні.

Враховуючи дані доклінічних досліджень крему Клевазол<sup>®</sup> і дані клінічних досліджень компонентів препарату, крем Клевазол<sup>®</sup> можна застосовувати протягом II та III триместрів вагітності під наглядом лікаря у випадках, коли, за висновком лікаря, потенційні переваги від лікування перевищують можливий ризик для плода.

#### *Період годування груддю.*

Невідомо, чи проникає міконазол та кліндаміцин у грудне молоко після застосування вагінального крему Клевазол<sup>®</sup>. Однак повідомлялося про наявність кліндаміцину у грудному молоці після перорального або парентерального застосування. Тим не менше, слід ретельно оцінити співвідношення користі-ризик, призначаючи інтравагінально крем Клевазол<sup>®</sup> у період годування груддю.

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

Дані відсутні.

## **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована доза становить один повний аплікатор (5 г крему, що відповідає 100 мг міконазолу нітрату і 100 мг кліндаміцину). Крем вводити інтравагінально, переважно перед сном, протягом 7 днів поспіль.

### Інструкція щодо застосування аплікатора:

1. Зняти бушон з туби з кремом та нагвинтити пластиковий аплікатор на тубу. Видавити крем у аплікатор до повного його заповнення. Від'єднати аплікатор та закрити тубу бушоном.
2. Лежачи на спині, обережно ввести аплікатор якомога глибше в піхву.
3. Поволі натискаючи на поршень, видавити з аплікатора крем.
4. Витягнути порожній аплікатор з піхви і викинути його.

## **Діти.**

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Досвід застосування препарату дітям відсутній.

## **Передозування.**

Препарат при інтравагінальному застосуванні не може всмоктуватися у кількостях, достатніх для того, щоб спричинити системні побічні ефекти. При випадковому прийомі препарату внутрішньо можливе виникнення ефектів, порівняних з терапевтичними концентраціями кліндаміцину у випадку системного застосування, тобто препарат може абсорбуватися у кількостях, достатніх для того, щоб спричинити системні ефекти. У випадку передозування слід вживати загальних симптоматичних і підтримувальних заходів у разі потреби.

## **Побічні реакції.**

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, алергічні реакції, включаючи кропив'янку, анафілактоїдні реакції; медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром).

*Загальні розлади з боку організму в цілому:* генералізований біль, гарячка.

*У місці введення:* печія, свербіж, біль у місці введення, локалізований набряк (вагініт).

*З боку статевої системи та молочних залоз:* вульвовагінальне подразнення, порушення менструального циклу, маткова кровотеча, виділення з піхви, ендометріоз, біль у тазу.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* локалізований біль у нижній частині живота, спастичний біль у животі, генералізований біль у животі, запах з рота, печія, здуття живота, діарея, нудота, блювання, метеоризм, диспепсія, запор, псевдомембранозний коліт.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* еритема, висипання, свербіж (не в місці введення)

препарату), макулопапульозний висип та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* дизурія, інфекції сечового тракту, глюкозурія, протеїнурія, гострі ураження нирок.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* біль у спині, поліартрит.

*Інфекції та інвазії:* вагінальні інфекції, бактеріальні інфекції, клостридіальний коліт (викликаний *Clostridioides difficile*).

*З боку центральної нервової системи:* запаморочення, головний біль, дистевзія.

Клевазол® крем для інтравагінального застосування має незначну абсорбцію, тому вірогідність виникнення системних реакцій є вкрай низькою.

*При системному застосуванні одного з компонентів препарату кліндаміцину описані нижчезазначені побічні реакції.*

*З боку ендокринної системи:* гіпертиреозидизм.

*З боку респіраторних органів:* носові кровотечі, інфекції верхніх дихальних шляхів.

*З боку крові та лімфатичної системи:* тимчасова нейтропенія (лейкопенія), агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* мультиформна еритема подібна до синдрому Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку гепатобіліарної системи:* жовтяниця.

*З боку органів слуху та рівноваги:* вертиго.

*Вагітність, післяпологовий і перинатальний стан:* патологічні пологи.

*Результати лабораторних досліджень:* мікробіологічний тест поза нормою.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції, відзначені після затвердження лікарського засобу, є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичні працівники повинні звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 2 роки.

Препарат не слід застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 20 г у тубах; 1 туба та 3 апплікатори в пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.** ПРАТ «ФІТОФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 84500, Донецька обл., м. Бахмут, вул. Сибірцева, 2.

**Заявник.** ПРАТ «ФІТОФАРМ».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 02092, місто Київ, вул. Алматинська, будинок 12.