

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДАЛАЦИН
(DALACIN)

Склад:

діюча речовина: clindamycin;

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

допоміжна речовина: 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 в гінекології, за винятком комбінованих лікарських засобів, що містять кортикостероїди. Антибіотики. 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 вище 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). Було досліджено системне всмоктування при внутрішньовенному введенні субтерапевтичної дози 100 мг кліндаміцину фосфату як 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 приблизно через 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) 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, 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 (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 (нижче в 2–20 разів) або застосування кліндаміцину фосфату парентерально (нижче в 40–50 разів).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

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

Далацин також протипоказаний 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 (див. розділи «Передозування» та «Фармакокінетика»).

Не рекомендується використовувати презервативи з латексу протягом лікування препаратом Далацин у формі вагінальних супозиторіїв.

Особливості застосування.

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

Застосування препарату Далацин 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 загрозового для життя. Тому необхідно враховувати це у пацієнтів, у яких розвинулася діарея після застосування антибактеріальних засобів. У випадках 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 Далацин 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 Далацин у формі 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 Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендується використання інших виробів, призначених для інтравагінального введення (таких як тампони, засоби для спринцювання).

Особливі запобіжні засоби під час поводження з препаратом і його утилізації.

Не використовуйте цей препарат, якщо упаковка з фольги, 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 препарату Далацин 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.

Далацин можна застосовувати у II та III триместрі вагітності тільки у разі явної необхідності. У період вагітності рекомендовано вводити вагінальні супозиторії без використання аплікатора.

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, таких як, діарея або кров у калі, або висипання. Застосування Далацину, 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 Далацин на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Рекомендована доза – 1 супозиторій інтравагінально перед сном протягом 3 днів поспіль.

Спосіб застосування.

Далацин застосовують інтравагінально.

- 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 неприємних відчуттів.

Застосування пацієнтам літнього віку.

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

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок.

Застосування препарату Далацин 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 Далацин у формі вагінальних супозиторіїв дітям не встановлені.

Передозування.

Про випадки передозування препаратом 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 разі передозування показане застосування загального симптоматичного і підтримуючого лікування, якщо необхідно.

При випадковому прийомі препарату внутрішньо 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 $< 1/100$).

Інфекції та інвазії.

Часто: грибкові інфекції, інфекції, спричинені кандидами.

Розлади нервової системи.

Часто: головний біль.

Розлади шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у животі, діарея, нудота.

Нечасто: блювання.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: свербіж (не в місці застосування).

Нечасто: висипання.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: біль у боці.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: пієлонефрит, дизурія.

Порушення з боку статевих органів та молочних залоз.

Часто: вульвовагінальний кандидоз, вульвовагінальний біль, вульвовагінальні порушення.

Нечасто: вагінальні інфекції, вагінальні виділення, порушення менструального циклу.

Загальні розлади та порушення у місці введення.

Нечасто: біль у місці застосування, свербіж (у місці застосування), місцевий набряк, біль, лихоманка.

Псевдомембранозний коліт – це явище, характерне для всього класу антибактеріальних засобів.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Дуже важливо повідомляти про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського препарату. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 3 супозиторії у ламінованій фользі (стрипі) у картонній коробці.

Категорія відпуску. за рецептом.

Виробник.

Фармація і Апджон Компані ЛЛС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (MI) 49001, США.