

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: CLOSTRİDİUM DİFFİCİLE İLİŞKİLİ İŞHAL

Klindamisin dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımında hafif ishalden ölümcül kolit derecesine kadar değişebilen Clostridium difficile ilişkili diyare (CDİD) bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlar, kolondaki normal florayı değiştirerek C. difficile'in aşırı üremesine neden olur. Klindamisin tedavisi fatal olabilecek şiddetli kolit ile ilişkili olabileceği için, daha az toksik antibakteriyel ajanların uygun olmadığı ciddi enfeksiyonlar için tercih edilmelidir. Çoğu üst solunum yolu enfeksiyonunda olduğu gibi bakteriyel olmayan enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır C.difficile, CDİD gelişimine neden olan toksin A ve B'yi üretir. Antibakteriyel tedaviye dirençli olabilen ve kolektomi gerektirebilen bu hipertoksin suşları, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. CDİD, antibiyotik kullanımını takiben diyare ile başvuran tüm hastalarda düşünülmelidir. CDİD'ın antibakteriyel ajanların verilmesinden iki ay sonra ortaya çıktığı bildirildiğinden, hastanın tıbbi öyküsü de önemlidir. CDİD şüphesi varsa ya da tanı konulursa, C. difficile'ye karşı uygulanmayan, devam eden diğer antibiyotik kullanımının durdurulması gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit ikamesi, protein takviyesi, C. difficile antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme, klinik olarak belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLEOCİN® FOSFAT 600 mg/4 ml çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde: Her ampulde 600 mg klindamisine eşdeğer miktarda klindamisin fosfat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol.....36 mg

Disodyum edetat.....2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntramüsküler ve intravenöz kullanım için steril solüsyon
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLEOCİN FOSFAT, duyarlı anaerob bakterilerin, streptokoklar (*Streptococcus faecalis* hariç), stafilokoklar ve pnömokoklar gibi gram pozitif aerob bakterilerin duyarlı suşlarının, duyarlı *Chlamydia trachomatis* suşlarının yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Tonsillit, farenjit, sinüzit, otitis media dahil üst solunum yolu enfeksiyonları ve kızıl.
- *Streptococcus pneumoniae*, diğer streptococci (*E. Faecalis* hariç) ve *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu bronşit, pnömoni, ampiyem ve akciğer apsesi dahil alt solunum yolu enfeksiyonları.
- *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve anaerobların neden olduğu akne, furonkül, selülit, impetigo, apse ve yara enfeksiyonları dahil deri ve yumuşak doku

enfeksiyonları. Erizipel ve paronişi gibi spesifik deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

- *Staphylococcus aureus* 'un neden olduğu osteomyelit ve septik artrit dahil kemik ve eklem enfeksiyonları.
- Endometrit, pelvik selülit, vajinal kubbe enfeksiyonu ve tubo-ovariyel apse, salpenjit ve enflamatuvar pelvik hastalık dahil jinekolojik enfeksiyonlar (gram negatif aerobik etki spektruma sahip uygun bir antibiyotik ile kombine olarak).
- Peritonit ve abdominal apse dahil intraabdominal enfeksiyonlar (gram negatif aerobik etki spektruma sahip uygun bir antibiyotik ile kombine olarak).
- *Staphylococcus aureus*, streptokoklar (*Enterococcus faecalis* hariç) ve duyarlı anaerob bakterilerin neden olduğu septisemi ve endokardit. Ulaşılan serum konsantrasyonlarında enfeksiyona yol açan organizmaya *in vitro* bakterisid etkisi testlerle gösterilen endokardit vakalarında klindamisin etkilidir.
- Periodontal apse ve periodontit gibi dental enfeksiyonlar.
- AIDS hastalarında toksoplazmik ensefalit. Konvensiyonel tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, pirimetamin ile kombine kullanılan klindamisin etkilidir.
- AIDS hastalarında *Pneumocystis jiroveci* (daha önce *Pneumocystis carinii* olarak sınıflandırılmıştır.) pnömonisi. Konvensiyonel tedaviyi tolere edemeyen ya da yeterli yanıt alınamayan hastalarda, klindamisin primakin ile kombine kullanılabilir.

CLEOCİN FOSFAT ampul, gentamisin ya da tobramisin gibi aminoglikozid grubu bir antibiyotikler birlikte kullanıldığında, barsak perforasyonu ya da travmaya sekonder bakteriyel kontaminasyon sonucu oluşabilecek peritonit ve batın içi apselerin önlenmesinde etkilidir.

Tek başına ya da kinin veya klorokin ile kombine olarak kullanıldığında, çoklu ilaç direnci gösteren *Plasmodium falciparum* dahil malarya tedavisinde etkilidir.

Aşağıdaki mikroorganizmaların *in vitro* koşullarda klindamisine duyarlı olduğu gösterilmiştir:

B. melaninogenicus, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus* türleri, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtissi* ve *Mycoplasma hominis*.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz, enfeksiyonun şiddeti, hastanın durumu ve enfeksiyona yol açan bakterinin duyarlılığına göre belirlenmelidir.

Hastanın durumunda iyileşme görüldüğü zaman, tedaviye CLEOCİN pediatrik granül ya da CLEOCİN kapsül ile devam edilebilir.

Yetişkinler

Ciddi enfeksiyonlarda, intramusküler ya da intravenöz yoldan günde 600 mg-1,2 g olarak 2, 3 ya da 4 eşit doz halinde uygulanır. Daha ciddi enfeksiyonlarda günde 1,2-2,7 g 2, 3 ya da 4 eşit doz halinde uygulanır.

Hayatı tehdit eden durumlarda erişkinlerde günde 4.800 mg'a kadar varan dozlar intravenöz olarak uygulanmıştır.

600 mg'ın üzerindeki dozların tek bir intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanması önerilmez.

İnflamatuvar pelvik hastalığın tedavisi

Sekiz saat ara ile intravenöz yoldan 900 mg CLEOCİN FOSFAT ve gram negatif aerob etki spektrumuna sahip bir antibiyotik (örneğin, böbrek fonksiyonları normal olanlarda 2.0 mg/kg, daha sonra sekiz saat ara ile 1,5 mg/kg gentamisin) birlikte kullanılır. İntravenöz yoldan tedaviye 4 günden kısa olmamak koşuluyla hastanın düzelmesinden sonra en az 48 saat daha edilmelidir. Daha sonra, klindamisin tedavisine toplam 10-14 günlük tedavi süresi tamamlanana kadar 6 saat arayla 450 mg CLEOCİN kapsül ile devam edilir.

AIDS hastalarında toksoplazmik ensefalit tedavisi

İntravenöz yoldan CLEOCİN FOSFAT ya da oral yoldan CLEOCİN kapsül, günde 600-1.200 mg dozunda 6 saat arayla 2 hafta boyunca uygulanır ve daha sonra tedaviye 6 saat arayla 300-600 mg CLEOCİN kapsül ile devam edilir. Tedaviye genellikle 8-10 hafta devam edilmelidir. CLEOCİN'in yanında uygulanacak oral pirimetamin dozu 8-10 hafta boyunca günde 25-75 mg'dır. Primetamin yüksek dozda kullanılıyorsa, tedaviye günde 10-20 mg folinik asit ilave edilmelidir.

AIDS hastalarında *Pneumocystis carinii* pnömonisinin tedavisi

İntravenöz yoldan 21 gün boyunca altı saat arayla 600-900 mg ya da 8 saat arayla 900 mg CLEOCİN FOSFAT ya da oral yoldan her 6 saatte bir 300-450 mg CLEOCİN kapsül ve 21 gün boyunca oral yoldan günde bir kez 15-30 mg primakin.

Malarya tedavisi

Parenteral uygulama ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Oral uygulamada (kapsül veya oral solüsyon) yetişkinlerde 10-20 mg/kg/gün ve çocuklarda 10 mg/kg/gün eşit dozlar halinde 7 gün boyunca her 12 saatte bir tek başına ya da kinin (her 12 saatte bir 12 mg/kg) veya klorokin (her 24 saatte bir 15-25 mg) ile birlikte 3-5 gün boyunca uygulanır.

Uygulama şekli:

İntramüsküler veya intravenöz uygulanır.

Seyreltme ve infüzyon hızı

CLEOCİN FOSFAT, intravenöz yoldan uygulanmadan önce seyreltilmelidir. İnfüzyon için seyreltilerek hazırlanan solüsyondaki klindamisin konsantrasyonu 18 mg/ml'yi ve infüzyon hızı dakikada 30 mg'ı aşmamalıdır. İnfüzyon hızları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	Seyreltici	İnfüzyon süresi
300 mg	50 mL	10 dakika
600 mg	50 mL	20 dakika
900 mg	50-100 mL	30 dakika
1.200 mg	100 mL	40 dakika

Bir saatlik infüzyon süresi içinde 1200 mg'dan fazla CLEOCİN FOSFAT uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Alternatif olarak, ilk CLEOCİN FOSFAT dozunun erişkinlerde aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hızlı infüzyon şeklinde uygulanmasından sonra tedaviye sürekli infüzyon şeklinde devam edilebilir.

Elde edilmek istenen serum klindamisin düzeyleri	İlk infüzyonun hızı	İdame tedavisinde infüzyon hızı
4 µg/mL'nin üstünde	30 dakikada 10 mg/dakika	0,75 mg/dakika

5 µg/mL'nin üstünde	30 dakikada 15 mg/dakika	1,00 mg/dakika
6 µg/mL'nin üstünde	30 dakikada 20 mg/dakika	1,25 mg/dakika

CLEOCİN FOSFAT, kliniklerde kullanılan konsantrasyonlarda aşağıda belirtilen antibiyotikleri içeren %5 dekstroz ve sodyum klorür solüsyonlarında en az 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir: Amikasin sülfat, aztreonam, sefamandol nafat, sefazolin sodyum, sefotaksim sodyum, sefoksitin sodyum, seftazidim sodyum, seftizoksim sodyum, gentamisin sülfat, netilmisin sülfat, piperasilin ve tobramisin.

İlaç karışımlarının geçimliliği ve stabilite süreleri, konsantrasyona ve diğer koşullara bağlı olarak değişiklik gösterir (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özellikle kolit gibi gastrointestinal hastalık öyküsü olan bireylere CLEOCİN FOSFAT reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

1 aydan küçük bebeklerde güvenilirlik ve uygun doza ilişkin çalışma yayınlanmamıştır.

Bir aylıktan büyük çocuklar

Ciddi enfeksiyonlar: İntramusküler ya da intravenöz yoldan 3 ya da 4 eşit doz halinde verilmek üzere günde 15-25 mg/kg.

Daha ciddi enfeksiyonlar:

3 ya da 4 eşit doz halinde verilmek üzere günde 25-40 mg/kg. Ciddi enfeksiyonlarda, çocuklara vücut ağırlığından bağımsız olarak günde 300 mg'dan az olmayacak şekilde uygulama önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek ve karaciğer işlevleri normal olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Erişkinlerde kullanılan dozlar kullanılır.

Kullanırken dikkat edilmesi gereken diğer konular

Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarında tedaviye en az 10 gün devam edilmelidir.

Özellikle kolit olmak üzere gastrointestinal hastalık öyküsü olan bireylere CLEOCİN FOSFAT reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Klindamisin, serebrospinal sıvıya yeterince geçmediğinden, menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Uzun süreli tedavilerde, karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Bu kontrolün yenidoğanlarda ve infantlarda da yapılması tavsiye edilir. 1 aylıktan küçük bebeklerde güvenilirlik ve uygun dozaj belirlenmemiştir.

CLEOCİN FOSFAT tedavisi, duyarlı olmayan organizmaların, özellikle maya mantarlarının aşırı üremesine neden olabilir.

CLEOCİN FOSFAT'ın uzun süreli uygulanması, herhangi bir anti-infektifte olduğu gibi, klindamisine dirençli organizmalara bağlı olarak süperenfeksiyona neden olabilir.

Atopik kişilere CLEOCİN FOSFAT uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CLEOCİN FOSFAT seyreltilmeden bolus olarak intravenöz yoldan enjekte edilmemeli, bölüm 4.2'de anlatıldığı gibi en az 10-60 dakikada infüze edilmelidir.

Parenteral yoldan uygulanan ilaçlar, ambalaj ve solüsyonun elverdiği ölçüde partikül ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CLEOCİN FOSFAT, klindamisin ya da linkomisine, formülasyondaki herhangi bir bileşene veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine duyarlı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

CLEOCİN FOSFAT, benzil alkol içeriği nedeniyle prematüre bebeklere veya yenidoğanlara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ürün her ml'sinde 9,45 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Koruyucu benzil alkolün intravenöz uygulaması, yenidoğanlar dahil pediatrik hastalarda santral sinir sistemi depresyonu, metabolik asidoz, gasping solunum, kardiyovasküler yetmezlik ve hematolojik anomaliler ("gasping sendromu") ile karakterize ciddi advers olaylarla ve ölümle ilişkili olmuştur. Bu ürünün normal terapötik dozları genellikle "gasping sendromu" ile ilişkili olarak bildirilenden belirgin şekilde daha düşük miktarlarda benzil alkol içerse de, toksisitenin oluşabileceği minimum benzil alkol miktarı bilinmemektedir. Yalnızca gerekli olduğunda ve olası başka alternatif bulunmadığında kullanılmalıdır. Yüksek hacimlerde verildiği durumlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır ve benzoik aside (benzil alkolün bir metaboliti) bağlı birikme ve toksisite (metabolik asidoz) riski nedeniyle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda tercihen kısa süreli tedavide kullanılmalıdır.

Prematüre ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde toksisite gelişme olasılığı daha yüksektir. Benzil alkol içeren ürünler, mutlak gerekli olmadığı sürece zamanından önce veya zamanında doğan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

Benzil alkol plasentadan geçebilir ve klindamisin, gebelik sırasında yalnızca açık şekilde gerekliyse kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Klindamisin tedavisi alan hastalarda; eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) içeren ciddi cilt reaksiyonları gibi şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer hipersensitivite veya ciddi bir cilt

reaksiyonu meydana gelirse, klindamisin kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Klindamisin ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır. Bu ilacın kullanımı düşünüldüğünde, klindamisin uygulanması sırasında hatta iki veya üç hafta sonrasında kolit vakaları bildirildiğinden, hekim enfeksiyonun türünü ve diyare potansiyel tehlikesini göz önünde bulundurmalıdır.

Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedavi, kolonun normal florasını değiştirerek *Clostridium difficile*'in aşırı büyümesine yol açar. Bu durum, eritromisin dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir. *Clostridium difficile*'in ürettiği toksin A ve B; *Clostridium difficile* ilişkili diyare (CDİD) gelişmesine sebep olur ve "antibiyotikle ilişkili kolitin" başlıca nedenidir. Hastalık daha yaşlı hastalarda ya da zayıflamış hastalarda daha şiddetli bir seyir izleyecektir. Tanı genellikle klinik semptomların tanınmasıyla yapılır, ancak psödomembranöz kolit endoskopik olarak da doğrulanabilir. Kolit, hafif sulu bir diyareden başlayarak, ağır persistan diyare, lökositöz, ateş, kanlı ve mukuslu dışkılamanın eşlik ettiği şiddetli abdominal kramplar şeklinde ortaya çıkabilen ve tedavi edilmezse peritonit, şok ve toksik megakolona kadar ilerleyebilen ve fatal olabilen bir hastalıktır. Selektif kültür ortamında yapılan dışkı kültüründe *Clostridium difficile*'nin ve dışkı örneklerinde C. difficile toksin(ler)inin saptanması da tanıyı kanıtlar.

Antibakteriyel ajanların uygulanmasından sonra diyare görülen hastalarda CDİD teşhisini düşünmek önemlidir. Bu, hafif ila ölümcül kolit arasında değişebilen psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.8) dahil olmak üzere kolite ilerleyebilir. Antibiyotik ilişkili diyare veya antibiyotik ilişkili kolit şüphesi varsa veya tanı konulduysa, klindamisin de dahil olmak üzere antibakteriyel ajanlarla devam eden tedavi sonlandırılmalıdır ve uygun tedavi önlemleri hemen başlatılmalıdır. 7 - 10 gün boyunca günde dört kez 125 mg ila 500 mg vankomisin oral yoldan verildiğinde, dışkı örneklerinde toksinin hızlı bir şekilde kaybolduğu ve ishalde klinik iyileşme görülür. Bu durumda peristaltizmi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

C. difficile'nin hipertroksin üreten suşları, morbidite ve mortalite artışına neden olur, bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabildiğinden kolektomi gerektirebilir. Antibiyotik kullanımı sonrası diyare ile başvuran tüm hastalarda CDİD düşünülmelidir. CDİD'nin antibakteriyel ajanların uygulanmasından iki ay sonra ortaya çıktığı bildirildiğinden dikkatli bir tıbbi öykü gereklidir.

Önlemler

Özellikle kolit olmak üzere gastrointestinal hastalık öyküsü olan bireylere CLEOCİN FOSFAT reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Klindamisin, serebrospinal sıvıya yeterince geçmediğinden, menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Uzun süreli tedavilerde, karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Bu kontrolün yenidoğanlarda ve infantlarda da yapılması tavsiye edilir. 1 aylıktan küçük bebeklerde güvenilirlik ve uygun dozaj belirlenmemiştir.

CLEOCİN FOSFAT tedavisi, duyarlı olmayan organizmaların, özellikle maya mantarlarının aşırı üremesine neden olabilir.

CLEOCİN FOSFAT'ın uzun süreli uygulanması, herhangi bir anti-infektifte olduğu gibi, klindamisine dirençli organizmalara bağlı olarak süperenfeksiyona neden olabilir.

Atopik kişilere CLEOCİN FOSFAT uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CLEOCİN FOSFAT seyreltilmeden bolus olarak intravenöz yoldan enjekte edilmemeli, bölüm 4.2'de anlatıldığı gibi en az 10-60 dakikada infüze edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klindamisin, diğer nöromusküler blok yapan ilaçların etkisini güçlendirebilecek nöromusküler blok yapıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle, bu tür ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Vitamin K antagonistleri

Bir vitamin K antagonisti (örneğin varfarin, asenokumarol, fluindion) ile birlikte klindamisin tedavisi alan hastalarda koagülasyon test (PT/INR) değerlerinde artış ya da kanama artışı rapor edilmiştir. Bu yüzden, vitamin K antagonisti ile tedavi edilen hastalarda koagülasyon belirteçleri sık izlenmelidir.

Klindamisin CYP3A4 ve CYP3A5 inhibitörleri ile birlikte uygulanması

Klindamisin, ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından ve daha az oranda CYP3A5 ile ana metabolit klindamisin sülfoksit ve minör metabolit N desmetilklindamisine metabolize edilir. Bu nedenle CYP3A4 ve CYP3A5 inhibitörleri klindamisin klerensini azaltabilir ve bu izoenzimlerin indükleyicileri klindamisin klerensini artırabilir. Rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin varlığında etkinlik kaybını izleyin.

İn vitro çalışmalar, klindamisin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 veya CYP2D6'yı inhibe etmediğini ve CYP3A4'ü sadece orta derecede inhibe ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, klindamisin ve birlikte uygulanan bu CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında klinik olarak önemli etkileşimlerin olmaması muhtemeldir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: İlk trimesterde C, ikinci ve üçüncü trimesterde B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klindamisin hamile kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmadığından, CLEOCİN FOSFAT korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. CLEOCİN FOSFAT kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan oral ve subkutan reproduktif toksisite çalışmalarında, maternal toksisiteye neden olan dozlar dışında, klindamisin nedeniyle oluşan bozulmuş fertilité

ya da fetüse zarar görülmemiştir. Hayvan reproduksiyon çalışmaları, insan cevapları konusunda her zaman belirleyici değildir.

Klindamisin insanlarda plasentayı geçer. Çoklu dozlardan sonra amniyotik sıvı konsantrasyonları maternal kan konsantrasyonlarının yaklaşık %30'udur.

Benzil alkol plasentadan geçebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Gebe kadınlar ile yapılan klinik çalışmalarda, ikinci ve üçüncü trimesterde sistemik olarak uygulanan klindamisin, konjenital abnormalitenin sıklığında artış ile ilişkilendirilmemiştir. CLEOCİN FOSFAT'ın gebeliğin ilk trimesterinde kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yoktur.

Klindamisinin gebelik döneminde kullanımının güvenliliği henüz gösterilmemiştir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Dolayısıyla, CLEOCİN FOSFAT gebelik durumunda sadece kesinlikle gerekli ise kullanılmalıdır.

Emzirme dönemi

Oral ve parenteral uygulanan klindamisinin 0,7-3,8 µg/ml konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Bebeklerde ciddi advers reaksiyonlara neden olabileceği için, emziren annelerde CLEOCİN FOSFAT kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité:

Oral olarak tedavi edilen sıçanlarda fertilité testleri sonucunda, üreme ve çiftleşme yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klindamisinin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya etkisi önemsizdir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki liste, klinik çalışmalarda görülen ve pazarlama sonrası sürveyansa göre tanımlanan istenmeyen etkileri içermekte olup sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Psödomembranöz kolit^{2,3}

Bilinmiyor: Vajinal enfeksiyon¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz¹, lökopeni¹, nötropeni¹, trombositopeni¹, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon¹, anafilaktik şok¹, anafilaktik reaksiyon¹, hipersensitivite¹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Disguzi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kardiyorespiratuar arrest^{2,4}

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Tromboflebit²

Yaygın olmayan: Hipotansiyon^{2,4}

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İshal, mide bulantısı

Bilinmiyor: Karın ağrısı, kusma, özofagus ülserleri, özofajit

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Sarılık¹

Deri, ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Makülopapüler döküntüler

Yaygın olmayan: Eritema multiforme, kaşıntı, ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN)¹, Stevens-Johnson Sendromu (SJS)¹, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)¹, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)¹, ekfoliyatif dermatit¹, bülöz dermatit¹, morbilliform benzeri cilt kızarıklığı¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ağrı², enfeksiyon yeri apsesi²

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde iritasyon²

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

¹ ADR pazarlama sonrası tespit edildi.

² ADR'ler sadece enjekte edilebilir formülasyonlar için geçerlidir.

³ Bkz. Bölüm 4.4.

⁴ Çok hızlı intravenöz uygulamayı takiben nadir vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda spesifik tedavi gerekli değildir.

Klindamisin serumdaki biyolojik yarılanma süresi 2,4 saattir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi klindamisin kandan uzaklaştırılmasında etkili değildir.

Alerjik bir reaksiyon görülürse, kortikosteroidler, adrenalin ve antihistaminikler dahil acil tedavi önlemleri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 .Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Sistemik Antibakteriyeller, Linkozamidler

ATC Kodu: J01FF01

Etki mekanizması

Klindamisin, Gram pozitif aeroblara ve çeşitli anaerobik bakterilere karşı öncelikle bakteriyostatik etkiye sahip olan linkozamid grubu bir antibiyotiktir. Klindamisin, makrolidlere benzer şekilde bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak, protein sentezini inhibe eder. Temel olarak bakteriyostatik olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda duyarlı suşlara karşı bakterisid etki gösterir. Klindamisin fosfat *in vitro* inaktif olmasına rağmen, hızlı *in vivo* hidroliz, bu bileşiği antibakteriyel olarak aktif klindamisine dönüştürür.

Direnç

Klindamisine direnç genellikle, temel olan veya indüklenebilir makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnç tipi aracılığıyla gerçekleşir.

Kırılma noktaları

Minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) kesme noktaları aşağıdaki gibidir:

EUCAST

Staphylococci: duyarlı $\leq 0,25$ dirençli $> 0,5$

Streptococci ABCG ve pneumoniae: duyarlı $\leq 0,5$ dirençli $> 0,5$

Gram pozitif anaeroblar: duyarlı ≤ 4 dirençli > 4

Gram negatif anaeroblar: duyarlı ≤ 4 dirençli > 4

PK / PD ilişkisi

Etkinlik, bağlanmamış antibiyotiğin, konsantrasyon-zaman eğrisi alanının, patojen minimum efektif konsantrasyonuna (EAA / MİK) oranı ile ilgilidir.

Duyarlılık

Kazanılan direncin prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir. Özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgiler istenebilir.

Gerekirse, yerel direnç prevalansı en azından bazı enfeksiyon türlerinde ajanın kullanımının sorgulanabilir olması gerektiğinde uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Türler

Duyarlı

Gram-pozitif aeroblar

Staphylococcus aureus *

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans streptococci

Anaeroblar

Bacteriodes fragilis grubu

Prevotella (daha önceden *Bacteroides melaninogenicus* olarak bilinen)

Bifidobacterium spp.

Clostridium perfringens

Eubacterium spp.

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibakteri spp.

Veillonella spp.

Dirençliler

Clostridia spp.

Enterococci

Enterobacteriaceae

* %50'ye kadar metisiline duyarlı *S. aureus*'un, bazı bölgelerde klindamisine dirençli olduğu bildirilmiştir. Metisiline dirençli *S.aureus*'un (MRSA) %90'ından fazlası klindamisine de dirençlidir ve MRSA şüphesi varsa duyarlılık testi sonuçlarını beklerken kullanılmamalıdır.

Enterobacteriaceae dahil olmak üzere çoğu gram negatif aerobik bakteri, klindamisine dirençlidir. Klindamisin, lincomisin ile çapraz direnç gösterir. *In vitro* yöntemlerle test edildiğinde, eritromisine dirençli olan bazı stafilokok suşları, klindamisine de hızla direnç geliştirmiştir. Direnç mekanizmaları eritromisin ile aynıdır, yani ribozomal bağlama bölgesinin metilasyonu, ribozomal proteinin kromozomal mutasyonu ve plazmid aracılı bir adeniltransferaz ile birkaç stafilokokal izolat enzimatik inaktivasyondadır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Parenteral uygulamayı takiben, biyolojik olarak aktif olmayan klindamisin fosfat, klindamisine hidrolize edilir. 300 mg klindamisin eşdeğeri intramüsküler yolla enjekte edildiğinde, üç saat içinde ortalama 6 mikrogram/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu elde edilir; 600 mg doz ise 9 mikrogram/ml'lik bir pik konsantrasyonunu verir. Çocuklarda, doruk konsantrasyonuna bir saat içinde ulaşılabilir. Aynı dozlar intravenöz olarak verildiğinde, infüzyonun sonunda sırasıyla ml başına 7 ve 10 mikrogramlık doruk konsantrasyonları elde edilir.

Dağılım

Klindamisin, kemik de dahil olmak üzere vücut sıvıları ve dokularında yaygın olarak dağılır, ancak önemli konsantrasyonlarda serebrospinal sıvıya ulaşmaz. Plasentadan fetal dolaşıma geçer ve laktasyonda süte geçer. Safrada yüksek konsantrasyonda bulunur.

Biyotransformasyon:

Klindamisin, tahminen karaciğerde, aktif N-demetil ve sülfoksit metabolitlerine ve bazı inaktif metabolitlerine metabolize olur.

Eliminasyon: Alınan dozun yaklaşık %10'u idrar, %4'ü feçesle aktif ilaç ya da aktif metabolitler şeklinde, kalanı ise inaktif metabolitler şeklinde atılır. Atılım yavaştır ve birkaç gün sürer. Diyaliz ile kandan etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz. Klindamisin lökosit ve makrofajlarda birikir. Dolaşımda klindamisin'in %90'ından fazlası plazma proteinlerine bağlanır. İnsan karaciğeri ve bağırsak mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalar; klindamisin'in, az miktarda CYP3A5 ağırlıklı olarak ise CYP3A4 tarafından klindamisin sülfoksit ve küçük bir metabolit olan N desmetilklindamisin oluşturmak üzere oksitlendiğini göstermiştir. Yarılma süresi 2 ila 3 saattir, ancak prematüre yeni doğanlarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uzayabilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Klindamisin'in serum konsantrasyonu, dozla doğru orantılı olarak yükselir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel bir karakteristik özellik yoktur. Daha fazla bilgi için Bölüm 4.4 "Kullanım için özel uyarılar ve özel önlemler" kısmına bakınız.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Klindamisin'in karsinojenik potansiyelinin değerlendirildiği uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Mutajenite

Bir sıçan mikro çekirdek testi ve bir Ames Salmonella reversiyon testinin dahil olduğu genotoksisite testleri yapılmıştır. Her iki test de negatif sonuç vermiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda, günde 300 mg/kg'a kadar çıkan dozlarda (insanlar için önerilen mg/m² esaslı en yüksek dozun yaklaşık 2 katı) yapılan fertilité çalışmalarında, üreme üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebelik

Sıçanlarda yapılan oral embriyo-fetal reproduktif gelişim çalışmalarında ve sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan subkutan reproduktif toksisite çalışmalarında, maternal toksisite üreten dozlarda embriyo-fetal toksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda maternal ölüm, hastanın maruziyetine göre yaklaşık 1'lik bir maruziyet oranı ile meydana gelmiştir. Tavşanlarda, düşükler dahil olmak üzere maternal toksisite, yaklaşık 0.1'lik maruziyet oranında meydana gelmiştir. İmplantasyon sonrası kayıp ve azalmış canlılık dahil olmak üzere embriyo-fetal toksisite, tavşanlarda 0.2 maruz kalma oranında meydana gelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Disodyum edetat
Enjeksiyonluk su

Gerektiğinde pH ayarı hidroklorik asit ya da sodyum hidroksit ile yapılmıştır.

6.2. Geçimsizlikler

Klindamisin tuz çözeltilerinin pH değerlerinin düşük olması nedeniyle alkalın preparatları veya düşük pH'da stabil olmayan ilaçlar ile geçimsizlikler beklenebilir. CLEOCİN FOSFAT, aşağıdaki ilaçlar ile fiziksel olarak geçimsizdir: Ampisilin sodyum, fenitoin sodyum, barbitüratlar, aminofilin, kalsiyum glukonat, seftriakson sodyum, siprofloksasin, difenilhidantoin, idarubisin hidroklorür, ranitidin hidroklorür ve magnezyum sülfat.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ml'sinde 150 mg klindamisine eşdeğer miktarda klindamisin fosfat içeren 4 ml'lik tip I cam ampul içeren ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Klindamisin fosfat'ın aşağıdaki antibiyotikleri içeren %5'lik dekstroz ve sodyum klorür enjeksiyonluk solüsyonlarında en az 24 saat boyunca fiziksel ve kimyasal olarak uyumlu olduğu gösterilmiştir: Amikasin sülfat, aztreonam, sefamandol nafat, sefazolin sodyum, sefotaksim sodyum, sefoksitin sodyum, seftazidim sodyum, seftizoksim sodyum, gentamisin sülfat, netilmisin sülfat, piperasilin ve tobramisin.

İlaç karışımlarının uyumları ve stabil kalma süreleri konsantrasyona ve diğer şartlara bağlıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel : (0-212) 310 70 00
Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

223/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2010
Ruhsat yenileme tarihi: 25.01.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ