KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: CLOSTRIDIUM DIFFICILE İLİŞKİLİ İSHAL
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 IM/IV enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde: Her ampulde 600 mg klindamisine eş değer miktarda (842 mg) 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 ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Antibakteriyel. Duyarlı gram-pozitif organizmalar, stafilokoklar (penisilinaz üreten veya üretmeyen), streptokoklar (*Streptococcus faecalis* hariç) ve pnömokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonlar. *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri, *Peptostreptococcus* türleri ve mikroaerofilik streptokoklar gibi duyarlı anaerobik patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda da endikedir.

Klindamisin, kan/beyin bariyerini terapötik olarak etkili olabilecek şekilde geçmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Parenteral (İntramüsküler veya intravenöz uygulama) – Bkz. aşağıdaki "Uygulama şekli"

Yetişkinler
Ciddi enfeksiyonlar: 2, 3 ya da 4 eşit doz halinde verilmek üzere günde 600 mg-1,2 g

Daha ciddi enfeksiyonlar: 2, 3 ya da 4 eşit doz halinde verilmek üzere günde 1,2-2,7 g

600 mg'ın üzerindeki dozların tek bir intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanması tavsiye edilmez ve bir saatlik tek bir infüzyonda 1,2 g'dan fazla uygulama önerilmez.

Daha ciddi enfeksiyonlar için bu dozların arttırılması gerekebilir. Hayatı tehdit eden durumlarda yetişkinlerde günde 4,8 g'a kadar varan dozlar intravenöz olarak uygulanmıştır.

Alternatif olarak ilaç, ilk dozun hızlı infüzyon şeklinde uygulanmasından sonra sürekli infüzyon şeklinde verilebilir.

Beta-hemolitik streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisine, daha sonraki romatizmal ateş veya glomerülonefrite karşı korunmak için en az 10 gün devam edilmelidir.

Uygulama şekli:
Parenteral (İntramüsküler veya intravenöz uygulama)
CLEOCİN FOSFAT, intramüsküler uygulama için seyreltilmeden kullanılmalıdır.
CLEOCİN FOSFAT, intravenöz uygulama öncesinde seyreltilmeli ve en az 10-60 dakika süreyle infüze edilmelidir.

IV kullanım için seyreltme ve IV infüzyon hızları
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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özellikle kolit gibi gastrointestinal hastalık öyküsü olan bireylere CLEOCİN FOSFAT reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan kişilerde, birikim ve toksisite riski (metabolik asidoz) nedeniyle yüksek hacimler dikkatli ve sadece gerekli ise kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Bir aylıktan büyük çocuklar
Ciddi enfeksiyonlar: 3 ya da 4 eşit doz halinde verilmek üzere günde 15-25 mg/kg.
Klindamisin, obeziteden bağımsız olarak toplam vücut ağırlığına göre dozlanmalıdır.

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.

Benzil alkol, küçük çocuklarda solunum problemleri (gasping sendromu) dahil olmak üzere ciddi yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Toksisitenin oluşabileceği minimum benzil alkol düzeyi bilinmemektedir. Yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

Küçük çocuklarda birikme (akümülasyon) nedeniyle artmış risk söz konusudur. Olası birikme nedeniyle 3 yaşından küçük çocuklarda, bir haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Klindamisin fosfat uygulamasından sonra yarı ömür, dağılım ve klerens hacmi ile emilim derecesi artan yaşla birlikte değişmez. Klinik çalışmalardan elde edilen verilerin analizi, toksisitede yaşa bağlı herhangi bir artış ortaya koymamıştır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda dozaj gereksinimleri yalnızca yaşa bağlı olarak belirlenmemelidir. Dikkate alınması gereken diğer faktörler için Bölüm 4.4'de yer alan "Önlemler" kısmına bakınız.

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

Uyarılar
CLEOCİN FOSFAT benzil alkol içerir (bkz. Bölüm 2). Koruyucu benzil alkol, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Benzil alkolün intravenöz uygulaması, yeni doğanlar da dahil olmak üzere pediyatrik hastalarda ciddi advers olaylar ve ölümle ilişkilendirilmiştir ("gasping sendromu"). 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. Benzil alkol içeren formülasyonlar yenidoğanlarda yalnızca gerekli olduğunda ve başka alternatif bulunmadığında kullanılmalıdır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların toksisite geliştirme olasılığı daha yüksek olabilir. Benzil alkol içeren formülasyonlar gerekli olmadıkça 3 yaşından küçük çocuklarda 1 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Tüm kaynaklardan alınan toplam benzil alkol miktarının göz önünde bulundurulması önemlidir. Birikme ve toksisite riski (metabolik asidoz) nedeniyle özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ve ayrıca hamile veya emziren kadınlarda yüksek hacimler dikkatle ve sadece gerektiğinde kullanılmalıdır.

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, lökositoz, 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 görüldüğü tespit edilmiştir. 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.

<u>Önlemler</u>
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 güvenlilik ve uygun dozaj belirlenmemiştir.

Akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere nadiren akut böbrek hasarı bildirilmiştir. Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8)

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.

Yardımcı madde bilgisi
CLEOCİN FOSFAT, her bir ampulde (2 mL veya 4 mL) 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

Bu ilaç, 9 mg/mL benzil alkole eşdeğer 18 mg benzil alkol (2 mL ampul) ve 36 mg benzil alkol (4 mL ampul) içerir.

Benzil alkol eliminasyonu değişkendir; yenidoğan gibi küçük bebeklerde ve alkol dehidrojenaz polimorfizmi olan bireylerde benzil alkol vücutta birikir ve toksisiteye yol açar.

Benzil alkol, küçük çocuklarda solunum problemleri (gasping sendromu) dahil olmak üzere ciddi yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Toksisitenin oluşabileceği minimum benzil alkol düzeyi bilinmemektedir. Yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

Küçük çocuklarda birikme (akümülasyon) nedeniyle artmış risk söz konusudur. Olası birikme nedeniyle 3 yaşından küçük çocuklarda, bir haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.

Gebelik ve laktasyon döneminde olası birikme nedeniyle metabolik asidoza yol açabilir. Ürün kullanımında hekim tarafından yarar/risk durumu değerlendirilmelidir.

Özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan kişilerde, birikim ve toksisite riski (metabolik asidoz) nedeniyle yüksek hacimler dikkatli ve sadece gerekli ise kullanılmalıdır.

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 ve/veya kanama artışı rapor edilmiştir. Bu yüzden, vitamin K antagonisti ile tedavi edilen hastalarda koagülasyon belirteçleri sık izlenmelidir.

Klindamisinin 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 izleyiniz.

In vitro çalışmalar, klindamisinin 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 olması muhtemel değildir.

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)
Klindamisinin 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 reprodüktif toksisite çalışmalarında, maternal toksisiteye neden olan dozlar dışında, klindamisin nedeniyle oluşan bozulmuş fertilite ya da fetüse zarar görülmemiştir. Hayvan reprodüksiyon çalışmaları, insan cevapları konusunda her zaman belirleyici değildir.

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

CLEOCİN FOSFAT, koruyucu olarak benzil alkol içerir. Benzil alkol plasentadan geçebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Benzil alkol, gebelik döneminde olası birikme nedeniyle metabolik asidoza yol açabilir. Ürün kullanımında hekim tarafından yarar/risk durumu değerlendirilmelidir.

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 <0,5-3,8 mcg/mL konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Klindamisin, emzirilen bebeğin gastrointestinal florası üzerinde ishal, dışkıda kan veya döküntü gibi yan etkilere neden olma potansiyeline sahiptir. Emziren bir annenin oral veya intravenöz klindamisin kullanması gerekiyorsa, bu durum emzirmenin durdurulması için bir neden değildir. Ancak alternatif bir ilaç tercih edilebilir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından yararları ile annenin klindamisine olan klinik ihtiyacı ve

klindamisinin ya da temel maternal durumun bebeğe olası olumsuz etkileri birlikte değerlendirilmelidir.

CLEOCİN FOSFAT, koruyucu olarak benzil alkol içerir (bkz. Bölüm 4.4). Benzil alkol, laktasyon döneminde olası birikme nedeniyle metabolik asidoza yol açabilir. Ürün kullanımında hekim tarafından yarar/risk durumu değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite:
Oral olarak tedavi edilen sıçanlarda fertilite 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(³ 1/10); yaygın (³ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (³1/1.000 ila <1/100); seyrek (³1/10.000 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 enfeksiyon[1]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Agranülositoz[1], lökopeni[1], nötropeni[1], trombositopeni[1], eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon[1], anafilaktik şok[1], anafilaktik reaksiyon[1], hipersensitivite[1]

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Disguzi

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kardiyorespiratuar arrest[2,4]

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Tromboflebit[2]
Yaygın olmayan: Hipotansiyon[2,4]

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: İshal, mide bulantısı
Bilinmiyor: Karın ağrısı, kusma, özofagus ülserleri, özofajit

Hepato-bilier hastalıkları
Bilinmiyor: Sarılık[1]

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], eksfoliyatif dermatit[1], bülloz dermatit[1], kutanöz vaskülit[1], morbilliform benzeri cilt döküntüsü[1], simetrik ilaç ilişkili intertrijinöz ve fleksural ekzantem[1]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı[3]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın olmayan: Ağrı[2], enjeksiyon yeri apsesi[2]
Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde iritasyon[2]

Araştırmalar
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.

Klindamisinin serumdaki biyolojik yarılanma süresi 2,4 saattir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi klindamisinin 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, Makrolidler, Linkozamidler ve Streptograminler, 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 ≤ 0,25 dirençli> 0,5
Streptococci ABCG ve *pneumoniae*: duyarlı ≤ 0,5 dirençli> 0,5
Gram pozitif anaeroblar: duyarlı ≤ 4 dirençli> 4
Gram negatif anaeroblar: duyarlı ≤ 4 dirençli> 4

PK / PD ilişkisi
Etkililik, 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 pneumonia
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, linkomisin 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 eş değeri 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 uzaklaştırılamaz. Klindamisin lökosit ve makrofajlarda birikir. Dolaşımda klindamisinin %90'ından fazlası plazma proteinlerine bağlanır. İnsan karaciğeri ve bağırsak mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalar; klindamisinin,az miktarda CYP3A5 ağırlıklı olarak ise CYP3A4 tarafından klindamisin sülfoksit ve küçük bir metabolit olan N desmetilklindamisin oluşturmak üzere oksitlendiğini göstermiştir. Yarılanma süresi 2 ila 3 saattir, ancak prematüre yeni doğanlarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uzayabilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Klindamisinin serum konsantrasyonu, dozla doğru orantılı olarak yükselir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel bir karakteristik özellik yoktur. Bkz. Bölüm 4.4

Farmakokinetik ilişki

2 ila 18 yaş arası obez pediatrik hastalar ve 18 ila 20 yaş arası obez yetişkinler:

2 ila 18 yaş arasındaki obez pediyatrik hastalarda ve 18 ila 20 yaş arası obez yetişkinlerde farmakokinetik verilerin analizi, klindamisin klerensinin ve toplam vücut ağırlığı ile normalize edilen dağılım hacminin obeziteden bağımsız olarak karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Gebelik
Sıçanlarda yapılan oral embriyo-fetal reprodüktif gelişim çalışmalarında ve sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan subkutan reprodüktif 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.

Karsinojenite
Klindamisinin 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol (E1519)
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 alkalin 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 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Klindamisin fosfatın 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

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