

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: CLOSTRİDİÖİDES DİFFİCİLE İLİŞKİLİ İSHAL

Klindamisin dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımında hafif ishalden ölümcül kolit derecesine kadar değişebilen *Clostridioides difficile* ilişkili diyare (CDİD) bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlar, kolondaki normal florayı değiştirerek *C. difficile*'in aşırı büyümesine 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'in 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 idaresi, protein takviyesi, *C. difficile* antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme, klinik olarak belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLEOCIN® pediatrik 75 mg/5 ml oral süspansiyon hazırlamak için granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 5 ml (1 ölçek) süspansiyonda 75 mg klindamisine eşdeğer miktarda klindamisin palmitat hidroklorür bulunur.

Yardımcı maddeler:

Süktroz.....1832,76 mg/5ml

Etil parahidroksibenzoat..... 0,60 mg/5 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için granül.

Serbest akan, beyaz renkte, kiraz kokulu granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLEOCIN, duyarlı anaerob bakterilerin, streptokoklar, stafilokoklar ve pnömokoklar gibi gram pozitif aerob bakterilerin duyarlı suşlarının, duyarlı *Chlamydia trachomatis* suşlarının yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Tonsilit, farenjit, sinüzit, otitis media dahil üst solunum yolu enfeksiyonları ve kızıl.
- Bronşit, pnömoni, ampiyem ve akciğer absesi dahil alt solunum yolu enfeksiyonları.
- Akne, furonkül, selülit, impetigo, abse ve yara enfeksiyonları dahil deri ve yumuşak doku enfeksiyonları. Erizipel ve paronşi gibi spesifik deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.
- Osteomyelit ve septik artritis dahil kemik ve eklem enfeksiyonları.
- Peritonit ve abdominal abse dahil intraabdominal enfeksiyonlar (gram negatif aerobik etki spektruma sahip uygun bir antibiyotik ile kombine olarak).

- Septisemi ve endokardit. Ulaşılan serum konsantrasyonlarında enfeksiyona yol açan organizmaya *in vitro* bakterisid etkisi testlerle gösterilen endokardit vakalarında klindamisin etkilidir.
- Periodontal abse ve periodontit gibi dental enfeksiyonlar.

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.

Anaerob bakterilere bağlı ağır enfeksiyonların tedavisinde genellikle klindamisin ampul kullanılmakla birlikte, hekimin uygun gördüğü durumlarda tedaviye oral yoldan klindamisin granül ile başlanabilir ya da parenteral tedaviye oral yoldan devam edilebilir.

(bkz. Bölüm 4.1 ve Bölüm 5).

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

Erişkinler

Erişkin hastalarda klindamisinin fosfat veya klindamisin hidroklorür tercih edilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Süspansiyonun Hazırlanması

Şişeye 75 ml (şişe üzerindeki seviye çizgisine kadar) kaynatılmış ve soğutulmuş su katılarak hazırlanır. Şişeye önce bu suyun büyük miktarı konur ve şişe kuvvetle çalkalanır. Sonra geri kalan suyla belirtilen miktara tamamlanır.

Bu şekilde hazırlanan süspansiyon, soğutulduğu takdirde katılaşp akıcılığı azaldığından, buzdolabına konmamalı, oda sıcaklığında saklanmalıdır. İki hafta içinde kullanılmayan süspansiyon atılmalıdır.

Her kullanımdan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.5). Ancak ciddi karaciğer yetmezliği hastalarını tedavi ederken periyodik karaciğer enzim tayinleri yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşına kadar olan popülasyona uygulandığında, gerekli vücut sisteminin monitörize edilmesi önerilir.

Bir aylıktan büyük çocuklar

Üç ya da dört eşit doz halinde verilmek üzere günde 8-25 mg/kg kullanılır.

Vücut ağırlığı 10 kg ve altında olan çocuklarda, önerilen en düşük doz sekiz saatte bir ½ ölçektir (37,5 mg). Klindamisin, obeziteden bağımsız olarak toplam vücut ağırlığına göre dozlanmalıdır.

Çocuk hastalarda aşağıdaki doz şemalarından yararlanılabilir.

Ciddi enfeksiyonlar:

3 ya da 4 eşit doza bölünerek 8-12 mg/kg/gün

Ağır enfeksiyonlar:

3 ya da 4 eşit doza bölünerek 13-16 mg/kg/gün

İleri derecede ağır enfeksiyonlar:

3 ya da 4 eşit doza bölünerek 17-25 mg/kg/gün

2-18 Yaş Arası Obez Pediatrik Hastalar ve 18-20 Yaş Arası Obez Yetişkinler

Yaşları 2 ila 18'in altında olan obez pediatrik hastalarda ve yaşları 18 ila 20 arasında olan obez yetişkinlerde farmakokinetik verilerin analizi, toplam vücut ağırlığına göre normalize edilmiş klindamisin klirensi ve dağılım hacminin obeziteden bağımsız olarak karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Geriatrik popülasyon:

Klindamisin ile yapılan çalışmalarda, geriyatrik popülasyonun cevap farklılığını saptamak için 65 yaş ve üzeri hasta sayısı yeterli değildir. Bununla birlikte, bildirilen diğer klinik deneyimler çoğu antibiyotik ile birlikte görülen antibiyotik ilişkili kolit ve diyarenin (*Clostridioides difficile* nedeniyle) yaşlılarda (> 60 yaş) daha sık görüldüğünü ve daha şiddetli olabileceğini göstermektedir. Bu hastalar diyarenin gelişimi için dikkatle izlenmelidir.

Klindamisin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar oral veya intravenöz uygulamadan sonra normal hepatik fonksiyon ve normal (yaşa göre düzeltilmiş) böbrek fonksiyonu olan genç bireyler (18-39 yaş) ile yaşlı bireyler (61-79 yaş) arasında klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5).

4.3. Kontrendikasyonlar

CLEOCIN, klindamisin ya da linkomisine veya formülasyondaki herhangi bir bileşene duyarlı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS) gibi ciddi deri reaksiyonları da dahil, bazen ölümcül olabilen ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bunun gibi bir vakanın olduğu durumda tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Klindamisin potansiyel olarak nefrotoksiktir ve akut böbrek hasarı vakaları bildirilmiştir. Özellikle önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya birlikte nefrotoksik ilaç kullanan

hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesini göz önünde bulundurunuz. Akut böbrek hasarı durumunda, başka bir etioloji tespit edilemediğinde CLEOCIN PEDIATRIC'i kesiniz.

Ciddi anafilaktoid veya anafilaktik reaksiyonlar acil epinefrin tedavisi gerektirir. Ayrıca oksijen ve intravenöz kortikosteroidler belirtildiği gibi verilmelidir.

Klindamisin ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır. 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 psödomembranöz kolite neden olabildiği bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı kolit, tedavi sırasında ya da antibiyotik tedavisinden 2-3 hafta sonra bile başlayabilir.

Antibiyotik kullanımına bağlı kolitlerin bilinen en önemli nedenlerinden biri, *Clostridioides difficile* tarafından üretilen toksinlerdir. Antibiyotik kullanımına bağlı kolitin tanısı genellikle klinik semptomlara dayanır. Endoskopik olarak psödomembranöz kolitin gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Selektif kültür ortamında yapılan dışkı kültüründe *Clostridioides difficile*'nin ve dışkı örneklerinde *C. difficile* toksininin saptanması da tanıyı kanıtlar.

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak hafif kolit görülen vakalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi yeterli olabilir. Gerekli görülürse, toksinleri bağlamak amacıyla kolestipol (günde üç defa 5 gram) ya da kolestiramin (günde üç defa 4 gram) uygulanabilir. Ağır vakalarda ise, sıvı-elektrolit ve protein suplementasyonu ile *Clostridioides difficile*'ye etkili uygun bir antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Oral yoldan 7-10 gün boyunca günde dört defa 125-500 mg dozlarında kullanılan vankomisin *Clostridioides difficile*'ye etkilidir. Kolestiramin, vankomisini bağlayarak etkisini azaltabileceğinden, en az ikişer saat ile alınmalarına dikkat edilmelidir. Alternatif olarak, oral vankomisin yerine 7-10 gün boyunca oral yoldan günde dört defa 25.000 U basitrasin de kullanılabilir. Antibiyotik kullanımına bağlı kolitlerde, barsak stazına yol açabilecek ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Mide-barsak hastalığı, özellikle kolit geçirmiş hastalara klindamisin tedavisi uygularken dikkatli olunmalıdır.

Araştırmalar, antibiyotik kullanımına bağlı *Clostridioides difficile* nedeniyle oluşan kolit ve diyarenin, daha çok debil ve/veya yaşlı hastalarda (>60 yaş) ortaya çıktığını ve daha ağır seyredildiğini göstermektedir. Bu hastalar diyare gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Klindamisin, serebrospinal sıvıya yeterince geçmediğinden, menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hastalar, CLEOCIN dahil antibakteriyel ilaçların sadece bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Antibiyotikler viral enfeksiyonları (örneğin yaygın soğuk algınlığı) tedavi etmezler. CLEOCIN, bakteriyel bir enfeksiyonu tedavi etmek için reçete edildiği zaman, hastalara tedavinin başlangıç dönemlerinde daha iyi hissetmeye başlasalar bile ilacı tam olarak söylendiği gibi almaları gerektiği söylenmelidir. Dozları atlamak ya da tedavinin bütünü tamamlamamak tedaviyi etkileyebilir ve bakteriler direnç geliştirerek gelecekte CLEOCIN veya diğer antibakteriyel ilaçlar tarafından tedavi edilemeyecektir.

Uzun süreli tedavilerde, karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Böbrek veya karaciğer hastalığı olanlarda klindamisin dozunun ayarlanması gerekli değildir. Orta ve ağır karaciğer hastalığı olanlarda, klindamisin yarılanma süresi uzamakla birlikte, yapılan farmakokinetik araştırmalar, 8 saat arayla uygulandığında klindamisin birikiminin nadiren oluşabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, karaciğer hastalığında dozun azaltılmasının gerekmediği kabul edilmektedir.

CLEOCIN tedavisi, duyarlı olmayan organizmaların, özellikle maya mantarlarının aşırı üremesine neden olabilir. Eğer süperenfeksiyon gelişirse, klinik duruma göre gerekli önlemler alınmalıdır.

Atopik kişilere CLEOCIN uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CLEOCIN sükroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CLEOCIN etil parahidroksibenzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klindamisin ile eritromisin arasında *in vitro* koşullarda antagonizma olduğu gösterilmiştir. Klinik açıdan önemli olabileceğinden, bu iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.

Nöromusküler blok yapan ilaçlar

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

Klindamisin ağırlıklı olarak sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve daha az boyutta da CYP3A5 tarafından majör metaboliti olan klindamisin sülfoksite ve minör metaboliti olan N-dezmetilklindamisine metabolize olur. Bu nedenle CYP3A4 ve CYP3A5'in inhibitörleri klindamisin plazma konsantrasyonunu arttırabilir ve bu izoenzimlerin indükleyicileri klindamisin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü varlığında, hasta advers etkiler açısından kontrol edilmelidir. Rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin varlığında ise etkililik kaybı takip edilmelidir.

In vitro çalışmalar klindamisin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 veya CYP2D6'yı inhibe etmediğini, CYP3A4'ü ise sadece orta derecede inhibe ettiğini göstermiştir.

Klindamisin ile linkomisin arasında çapraz direnç vardır.

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

CLEOCIN ile tedavi sırasında ve tedaviden 7 gün sonra hastalar oral kontraseptiflere ek olarak diğer kontraseptif önlemleri de (örneğin kondom) kullanmalıdır.

Yiyecekler

Yemeklerle birlikte alınması, CLEOCIN' in emilimini etkilemez.

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, CLEOCIN korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. CLEOCIN kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

CLEOCIN ile tedavi sırasında ve tedaviden 7 gün sonra hastalar oral kontraseptiflere ek olarak diğer kontraseptif önlemleri de (örneğin kondom) kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

CLEOCIN plasentayı geçmektedir. CLEOCIN'in gebeliğin ilk trimesterinde kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yoktur.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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.

Gebe kadınlar ile yapılan klinik çalışmalarda, ikinci ve üçüncü trimesterde sistemik olarak uygulanan klindamisin, konjenital abnormalitenin sıklığında artış ile ilişkilendirilmemiştir.

Klindamisin gebelik döneminde kullanımının güvenliliği henüz gösterilmemiştir. Dolayısıyla, CLEOCIN gebelik durumunda sadece kesinlikle gerekli ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Anne sütü örneklemesine dayanan sınırlı sayıdaki yayınlanmış veriler, klindamisin 0,5-3,8 mcg/ml aralığında anne sütüne geçtiği bildirilmiştir.

Klindamisin anne sütü ile beslenen bebeğin gastrointestinal florasında olumsuz etkilere neden olabilir. Eğer emziren annenin oral veya intravenöz klindamisin kullanması gerekiyorsa, emzirmenin bırakılması yerine alternatif bir ilaç tercih edilebilir. Diyare, kandidiyaz (pamukçuk, bebek bezi döküntüsü) veya nadiren antibiyotik bağlantılı kolitin belirtisi olabilecek dışkıda kan gibi gastrointestinal flora üzerine herhangi bir advers olay ihtimali sebebiyle için anne sütüyle beslenen bebeği izleyin.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlık yararları, annenin klindamisine yönelik klinik ihtiyacı ve emzirilen çocukta klindamisinden veya altta yatan maternal koşullardan kaynaklanabilecek herhangi bir olumsuz etkiyle birlikte düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilité:

300mg/kg/gün doza kadar (mg/m² bazında erişkin insanda tavsiye edilen en yüksek dozun yaklaşık 1,6 katı) 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

Klindamisin'in araç ve makine kullanımına etkisini saptayacak bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

CLEOCIN ile tedavi edilen hastalarda raporlanan reaksiyonları içeren istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Klindamisin ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır. Klindamisin için istenmeyen etkilerin sıklığı tanımlanmamıştır.

Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Psödomembranöz kolit
Bilinmiyor : *Clostridioides difficile* koliti, vajinal enfeksiyonlar

Psödomembranöz kolit antibakteriyel tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Eozinofili
Bilinmiyor : Agranülositoz, trombositopeni, nötropeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik şok, anafilaktoid reaksiyon, anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Disguzi, oral uygulamadan sonra hoş olmayan veya metalik bir tat bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Diyare, abdominal ağrı
Yaygın olmayan : Bulantı, kusma
Bilinmiyor : Özofageal ülser, özofajit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın : Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Bilinmiyor : Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Makülopapüler cilt kızarıklığı
Yaygın olmayan : Ürtiker
Seyrek : Eritema multiforme, pruritus
Bilinmiyor : Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroz, ekfoliyatif dermatit, büllöz dermatit, morbilliform benzeri cilt kızarıklığı, vajinit, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek : Poliartrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek : Akut böbrek hasarı

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.

Farelerde 855 mg/kg'lık intravenöz dozda ve sıçanlarda yaklaşık 2618 mg/kg'lık oral veya subkutan uygulanan dozlarda belirgin mortalite gözlenmiştir. Farelerde ayrıca konvülsiyon ve depresyon gözlenmiştir.

Klindamisin serumdaki biyolojik yarılanma süresi çocuklarda 2 saattir. Klindamisin kandan hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile kolaylıkla uzaklaştırılmaz.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 .Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller, linkozamidler

ATC Kodu: J01FF01

Klindamisin, temel bileşik linkomisin 7(R)-hidroksil grubu yerine 7(S)-kloro kullanılarak oluşturulmuş yarı sentetik bir antibiyotiktir.

Etki mekanizması

Klindamisin palmitat hidroklorür, *in vitro* olarak etkili olmadığı halde, *in vivo* hidroliz sonunda antibakteriyel yönden etkili klindamisine dönüşür. Klindamisin, makrolidlere benzer şekilde bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak, protein sentezinin ilk aşamasını inhibe eder. Temel olarak bakteriyostatik olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda duyarlı suşlara karşı bakterisid etki gösterir.

Bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar ve Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde anlatıldığı gibi klindamisinin hem *in vitro* hem de klinik enfeksiyonlarda, aşağıdaki mikroorganizmaların izolatlarının çoğuna karşı aktif olduğu gösterilmiştir.

Gram pozitif bakteriler: *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus pneumoniae* (penisilin duyarlı suşlar) , *Streptococcus pyogenes*

Anaerob bakteriler: *Clostridium perfringens* , *Fusobacterium necrophorum* , *Fusobacterium nucleatum* , *Peptostreptococcus anaerobius* , *Prevotella melaninogenica*

Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur, ancak bunların klinik önemi bilinmemektedir. Aşağıdaki bakterilerin en az %90'ı, benzer bir cins veya organizma grubunun izolatlarına karşı klindamisin için duyarlı kırılma noktasına eşit veya daha düşük bir *in vitro* minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sergiler. Bununla birlikte, klindamisin bu bakterilere bağlı klinik enfeksiyonların tedavisindeki etkinliği yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

Gram pozitif bakteriler: *Staphylococcus epidermidis* (metisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*

Anaerob bakteriler: *Actinomyces israelii*, *Clostridium clostridioforme*, *Eggerthella lenta*, *Finegoldia (Peptostreptococcus) magna*, *Micromonas (Peptostreptococcus) micros*, *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Cutibacterium acnes*

Klindamisin ve linkomisin arasında çapraz direnç, klindamisin ile eritromisin arasında antagonizma olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

24 yetişkin gönüllü ile yapılan çalışmada, 150 mg oral dozun uygulanmasını müteakiben klindamisin hızlı bir şekilde emilim göstermiştir.

Dağılım:

Klindamisin, vücut sıvılarına ve kemikler dahil dokulara yaygın olarak dağılır. Çocuklarda klindamisin palmitat hidroklorürün biyolojik yarılanma süresi 2 saattir.

Kilosu 23-45 kg arasında değişen normal pediatrik hastalara her 6 saatte bir 2, 3 veya 4 mg/kg (8, 12 veya 16 mg/kg/gün) olarak verilen klindamisin palmitat HCl ile yapılan farmakokinetik çalışmaları, ilk dozdan bir saat sonra, sırasıyla 1,24, 2,25 ve 2,44 mcg/ml'lik ortalama pik klindamisin serum konsantrasyonları ortaya koymuştur. Beşinci doz ile birlikte, 6 saatlik serum konsantrasyonu dengeye ulaşmıştır. Bu süreden sonraki pik serum konsantrasyonları, 8, 12 ve 16 mg/kg/gün'lük dozlar ile sırasıyla yaklaşık 2,46, 2,98 ve 3,79 mcg/ml olacaktır. Serum konsantrasyonları tekdüze olup kişiden kişiye ve dozdan doza öngörülebilirdir. Yeni doğanlar ve 6 aylığa kadar bebekler ile yapılan çoklu doz çalışmaları, ilacın serumda birikmediğini ve hızla atıldığını göstermektedir. Bazı seviyeler, yetişkinler ve pediatrik hastalara genellikle önerilen dozlarda CLEOCIN uygulamasından sonra en az altı saat süreyle en çok endike edilen organizmaların MIC'lerinin üzerine çıkmıştır.

İltihaplı meninks mevcut olduğunda bile, serebrospinal sıvıda anlamlı konsantrasyonlarda klindamisine ulaşılamamaktadır.

Biyotransformasyon:

Klindamisin, tahminen karaciğerde, aktif N-demetil ve sülfoksit metabolitlerine ve bazı inaktif metabolitlerine metabolize olur. İnsan karaciğerinde ve intestinal mikrozomlarda yapılan *in vitro* çalışmalar klindamisinin ağırlıklı olarak CYP3A4, minör katkılar ile de CYP3A5 tarafından klindamisin sülfoksit ve minör bir metabolit olan N-dezmetilklindamisine oksidize olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

Alınan dozun yaklaşık %10'u idrar, %3,6'sı feçesle aktif ilaç ya da aktif metabolitler şeklinde, kalanı ise inaktif metabolitler şeklinde atılır. Böbrek veya karaciğer işlevlerinde belirgin azalma olan hastalarda klindamisin eliminasyon yarılanma süresi hafifçe uzar.

Klindamisin hidroklorürün oral uygulamasından sonra, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaşlı hastalarda yaklaşık 4,0 saate (aralık 3,4 – 5,1 saat) çıkmakta olup, bu süre genç erişkinlerde 3,2 saattir (aralık 2,1 – 4,2 saat); klindamisin palmitat HCl uygulaması yaşlı hastalarda yaklaşık 4,5 saatlik benzer bir eliminasyon yarılanma ömrü değerine yol açmıştır. Ancak, emilim miktarı, yaş grupları arasında farklı olmayıp, hepatik ve (yaşa göre ayarlanmış) renal fonksiyonları normal olan yaşlı hastalar için dozaj değişimi gerekmemektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Klindamisin serum konsantrasyonu, dozla doğru orantılı olarak yükselir.

Yiyeceklerin Etkisi:

Yemeklerle birlikte alınması, CLEOCIN'in emilimini etkilemez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klindamisin palmitat hidroklorür ile klindamisin hidroklorürü karşılaştıran farmakokinetik çalışmalarda, her iki ilacın da aynı zamanda en yüksek serum konsantrasyonlarına ulaştıkları görülmüştür. Başka bir ifade ile, klindamisin palmitat hızla hidroliz olarak klindamisin baza dönüşür.

25-45 kg ağırlığındaki sağlıklı çocuklar üzerinde klindamisin palmitat hidroklorür ile yapılan serum konsantrasyonu çalışmalarında, her 5 saatte bir kilo başına 2, 3 ve 4 mg'lık dozlar uygulanmış (günde kilo başına 8, 12 ve 16 mg) ve en yüksek serum konsantrasyonları 1,24, 2,25 ve 2,44 mcg/ml olarak bulunmuştur. Altı saatte bir verildiğinde, beşinci dozdan itibaren sabit plazma düzeylerine ulaşılmıştır. Bundan sonra günde kilo başına 8, 12 ve 16 mg'lık dozlarla elde edilen en yüksek serum düzeyleri sırasıyla 2,46, 2,98 ve 3,79 mcg/ml olarak hesaplanmıştır.

Yenidoğanlarda ve altı aylığa kadar olan bebeklerde yapılan çok dozlu çalışmalarda, ilacın serumda birikmediği ve vücuttan hızla atıldığı görülmüştür. Serum konsantrasyonları, yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda genellikle önerilen CLEOCIN PEDIATRIC dozlarının uygulanmasını takiben en az altı saat boyunca belirtilen organizmaların çoğu için minimum inhibisyon konsantrasyonlarını (MİK) aşmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenite

Klindamisin 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 1,6 katı) yapılan fertilité çalışmalarında, üreme üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Tavşanlarda oral dozlarla, sıçanlarda ve tavşanlarda subkutan dozlarla yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, maternal toksisiteye neden olan dozlar dışında herhangi bir gelişimsel toksisite görülmemiştir.

Sıçanlarda ve farelerde 600 mg/kg/gün'e kadar olan oral dozları (sırasıyla, mg/m²'ye göre önerilen en yüksek yetişkin insan dozunun 3,2 ve 1,6 katı) veya 250 mg/kg'a kadar olan subkutan dozları (sırasıyla mg/m²'ye göre önerilen en yüksek yetişkin insan dozunun 1,3 ve 0,7 katı) kullanılarak yapılan reproduksiyon çalışmaları teratojenisiteye dair bir kanıt ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Simetikon

Etil parahidroksibenzoat

Pluronik F-68 (poloksamer 188)

Kiraz esansı

Su

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Hazırlanmış süspansiyonun her 5 ml'sinde 75 mg klindamisine eşdeğer klindamisin palmitat hidroklorür bulunan alüminyum pilfer-proof kapaklı 100 ml'lik bal rengi cam şişe içeren ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'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

223/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 25.01.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ