

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

KLINDAMICIN ALKALOID/КЛИНДАМИЦИН АЛКАЛОИД 150 mg или 300 mg капсула, тврда

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: клиндамицин

- Клиндамицин Алкалоид 150 mg капсули, тврди

Една капсула содржи 169,23 mg клиндамицин хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg клиндамицин.

- Клиндамицин Алкалоид 300 mg капсули, тврди

Една капсула содржи 338,46 mg клиндамицин хидрохлорид, еквивалентен на 300 mg клиндамицин.

Помошни супстанции со познат ефект: лактоза монохидрат.

Капсулите Клиндамицин Алкалоид од 150 mg содржат бои Е 122, Е 110 и Е 151.

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули, тврди

- Клиндамицин Алкалоид 150 mg капсулите се тврди желатински капсули со бело тело и црвена капа, исполнети со бел гранулиран прашок.

- Клиндамицин Алкалоид 300 mg капсулите се тврди желатински капсули со бело тело и бела капа, исполнети со бел гранулиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Антибактериски. Сериозни инфекции предизвикани од осетливи грам-позитивни организми, стафилококи (соєви што произведуваат пеницилиназа и соєви што не произведуваат пеницилиназа), стрептококи (освен *Streptococcus faecalis*) и од пнеумококи. Исто така, индициран е кај сериозни инфекции предизвикани од осетливи анаеробни патогени.

Клиндамицин не ја преминува крвно-мозочната бариера во терапевтски ефективни количини.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Орално. Клиндамицин секогаш треба да се зема со полна чаша вода. Апсорпцијата на клиндамицин не е значително изменета од присуството на храна.



Возрасни

Умерено тешки инфекции: 150 – 300 mg, на секои шест часа;

Тешки инфекции: 300 – 450 mg, на секои шест часа.

Постари пациенти

Полуживотот, волуменот на дистрибуција, клиренсот и степенот на апсорпција по употребата на клиндамицин хидрохлорид не се менуваат со зголемување на возраста. Анализата на податоците од клиничките студии не открива зголемена токсичност поврзана со возраста. Според тоа, дозирањето кај постари пациенти не треба да зависи само од возраста. Видете го делот 4.4 за информации за другите фактори што треба да бидат земени предвид.

Деца (постари од 1 месец)

3 – 6 mg/kg, на секои шест часа, во зависност од тежината на инфекцијата.

Минималното препорачано дозирање кај деца помали од една година или кај деца чија тежина е 10 kg или помалку е 37,5 mg, на секои осум часа.

Дозирање кај бубрежно / хепатално оштетување

Не е неопходно модифицирање на дозата на клиндамицин кај пациенти со благо или умерено ренално или хепатално оштетување.

Забелешка: Во случаите на инфекција со бета-хемолитични стрептокок, третманот со клиндамицин треба да се продолжи за најмалку 10 дена, за да се намали веројатноста за појава на последователна ревматска треска или гломерулонефритис.

4.3 Контраиндикации

Клиндамицин е контраиндициран кај пациенти кај кои претходно е откриено дека се сензитивни на клиндамицин, линкомицин или на некоја од помошните состојки на лекот, наведени во делот 6.1.

Клиндамицин не треба да се препишува заедно со еритромицин.

Клиндамицин не треба да се користи кај пациенти кои имаат дијареја или интестинална инфламаторна болест.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања:

Клиндамицин треба да се користи само за терапија на сериозни инфекции. Во проценувањето на користа од производот, лекарот треба да ги има предвид видот на инфекцијата и потенцијалната опасност од дијареја којашто може да се развие, бидејќи случаи на колитис се забележани за време на употребата или дури две или три недели по употребата на клиндамицин.

Истражувањата укажуваат дека токсин/и произведен/и од кластридии (особено *Clostridium difficile*) е главната директна причина за овој антибиотски-асоциран колитис. Овие студии, исто така, укажуваат дека овој токсичен *Clostridium*, вообичаено, е ин витро-осетлив на ванкомицин. Кога 125 mg до 500 mg ванкомицин се зема орално, четири пати на ден, 7 – 10 дена, се забележува брзо исчезнување на токсинот од примероците од изметот, кое се совпаѓа со клиничкото закрепнување од дијарејата. (Ако пациентот покрај ванкомицин прима и холестирамин, треба да се внимава овие лекови да се даваат одвоено).

Колитис е болест којашто има клинички спектар од блага, воденеста дијареја до тешка, перзистентна дијареја, леукоцитоза, висока температура и силни stomачни грчеви кои

може да бидат придружени со пасажа на крв и слуз. Ако се дозволи состојбата да се влошува, може да дојде до појава на перитонитис, шок и токсичен мегаколон коишто може да бидат фатални.

Појавата на значителна дијареја треба да се смета за показател на тоа дека земањето на лекот треба веднаш да се прекине. Постои веројатност оваа состојба да биде посериозна кај постарите пациенти или кај пациенти кои се исцрпени. Дијагнозата се поставува со препознавање на клиничките симптоми, но може да се поткрепи и со ендоскопска демонстрација на псевдомембранозен колитис. Постоењето на болеста може да се потврди и со култура на *Clostridium difficile* од изметот ставена на селективен медиум и со анализа на примерок од изметот за токсинот/ите на *C.difficile*. Дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* (CDAD) е забележана со употреба на речиси сите антибактериски агенси вклучувајќи го и клиндамицинот, и може да варира од блага дијареја до фатален колитис. Третманот со антибиотици ја менува нормалната флора на дебелото црево, што доведува до прекумерен раст на *C.difficile*. *C.difficile* ги произведува токсините А и Б што придонесуваат за развој на дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* (CDAD) и е примарна причина за развој на “колитис асоциран со употреба на антибиотици”.

Соевите на *C.difficile* кои го произведуваат хипертоксинот предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет. Овие инфекции може да бидат рефрактерни на антимикуробна терапија и да постои потреба од колектомија.

Треба да се помисли на дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* кај пациенти кои имаат дијареја по користење антибиотици. Оваа состојба може да прогредира до колитис, вклучувајќи и псевдомембранозен колитис (видете го делот 4.8), кој може да биде од умерен до фатален. Ако постои сомневање на или ако се потврди дијареја или колитис асоциран/а со примена на антибиотици, треба да се прекине со тековната терапија со антибактериски лекови (вклучувајќи клиндамицин) и веднаш треба да се започне со примена на соодветни терапевтски мерки. При вакви состојби не треба да се користат лекови што ја инхибираат перисталтиката.

Неопходна е детална медицинска анамнеза бидејќи дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* била забележана и по два месеци од употребата на антибиотици.

Тешки реакции на преосетливост, вклучувајќи тешки кожни реакции како што се: реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и акутна генерализирана егзематозна пустилоза (AGEP) биле пријавени кај пациенти кои примале клиндамицин. Доколку се појави преосетливост или тешка кожна реакција, потребно е лекувањето со клиндамицин да се прекине и да се започне со соодветна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.8).

Акутно бубрежно оштетување

Биле пријавени ретки случаи на акутно бубрежно оштетување, вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција. Поради ова, потребно е да се размисли за следење на бубрежната функција кај пациенти кои примаат пролонгирана терапија, боледуваат од некоја веќе постоечка ренална дисфункција, или истовремено примаат нефротоксични лекови (видете го делот 4.8).

Мерки на претпазливост:

На лица со историја на гастроинтестинална болест, особено на лица со колитис, клиндамицинот треба да им се препишува со особена претпазливост.

Треба да се прават периодични тестови за функцијата на црниот дроб и на бубрезите во



текот на пролонгираната терапија. Таквото следење, исто така, се препорачува кај новородени и кај доенчиња. Безбедноста и соодветното дозирање кај доенчињата помали од 1 месец не е утврдена.

Пролонгирана употреба на клиндамицин, како и на другите антиинфективни агенси, може да резултира со појава на супер-инфекција од организмите што се отпорни на клиндамицин.

Употребата на клиндамицин кај атопични поединци треба да биде проследена со внимание.

Бидејќи клиндамицин не преминува адекватно во цереброспиналната течност, лекот не треба да се употребува во терапијата на менингитис.

Важни информации за некои помошни состојки на лекот Клиндамицин Алкалоид
Овој лек содржи лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp- лактаза или со гликозно-галактозна малапсорбција не може да го употребуваат овој лек.

Капсулите Клиндамицин Алкалоид од 150 mg содржат бои Е 122, Е 110 и Е 151 кои можат да предизвикаат алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Познато е дека клиндамицинот има особини на невромускулен блокатор којшто може да го зголеми дејството на другите невромускулни блокаторни агенси. Затоа, треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои примаат такви лекови.

Докажан е антагонизам помеѓу клиндамицин и еритромицин „ин витро“. Поради можно клиничко значење, овие два лека не треба да се даваат истовремено.

Антагонисти на витаминот К: Кај пациенти истовремено третирани со клиндамицин и антагонист на витаминот К (на пр. варфарин, аценокумарол и флуиндион) пријавени биле продолжено време на коагулационите тестови (протромбинското време/INR (International Normalized Ratio)) и/или крвавење. Затоа, кај пациенти кои примаат антагонисти на витаминот К коагулационите тестови треба често да се проверуваат.

4.6 Бременост, доене и плодност

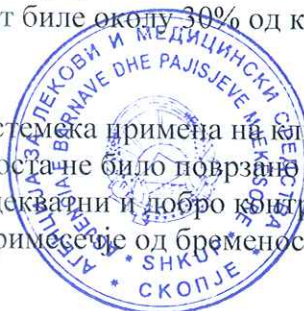
Бременост

Студии за репродуктивна токсичност во кои кај стаорци и зајаци орално и поткожно бил даван клиндамицин не дале докази дека клиндамицинот ја нарушува плодноста или дека го оштетува фетусот, освен во дози кои биле токсични и за мајките.

Репродуктивните студии спроведени на животни не можат секогаш да го предвидат одговорот кај луѓето.

Клиндамицин ја поминува плацентарната бариера кај луѓето. По повеќекратно дозирање концентрациите во амнионската течност биле околу 30% од концентрацијата во мајчината крв.

Во клиничките испитувања кај бремени жени, системска примена на клиндамицин за време на второто и третото тримесечје од бременоста не било поврзано со зголемена фреквенција на вродени аномалии. Не постојат адекватни и добро контролирани студии спроведени кај бремени жени во првото тримесечје од бременоста.



Клиндамицин може да се користи во текот на бременоста само ако тоа е неопходно.

Доење

Орално и парентерално применетиот клиндамицин се појавува во мајчиното млеко во концентрација од 0,7-3,8 µg/ml. Поради потенцијалот за сериозни несакани реакции кај доенчињата клиндамицин не треба да се дава кај доилки.

Плодност

Студии кои ја испитувале плодноста кај зајаци кои орално примале клиндамицин не покажале влијание на способноста за парење и на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Клиндамицин нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или за управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Во табелата подолу се наведени несаканите дејства идентификувани во тек на клиничките студии и постмаркетиншкото следење, класифицирани по органски системи и фреквенција.

Фреквенцијата на појавување е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретко ($< 1/10000$); и непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци).

Органски систем	Многу често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Помалку често $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Многу ретко $< 1/10000$	Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		псевдомембранозен колитис*#				<i>Clostridium difficile</i> колитис* вагинална инфекција*
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем						агранулоцитоза* неутропенија* тромбоцитопенија* леукопенија* еозинофилија
Нарушувања на имунолошкиот систем						анафилактичен шок* анафилактоидна реакција*



						анафилактична реакција* хиперсензитивност *
Нарушувања на нервниот систем						дисгеузија
Гастроинтес тинални нарушувања		дијареја болки во стомакот	повраќање гадење			езофагеален улкус*† езофагитис*†
Хепатобилиј арни нарушувања						жолтица*
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво			макулопапуло зен исип уртикарија			токсична епидермална некролиза (TEN)* Stevens-Johnson-ов синдром (SJS)* реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)* акутна генерализирана егзематозна пустулоза (AGEP)* ангиоедем* ексфолијативен дерматитис* булозен дерматитис* еритема мултиформе* пруритус морбилиформен исип*
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем						Акутно бубрежно општеување#
Испитувања		абнормалнос ти во функционалн				



		ите тестови за црниот дроб				
<p>* Несакани реакции идентификувани во постмаркетиншкиот период † Несакани реакции кои се однесуваат само на оралните формулации # Видете го делот 4.4</p>						

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Во случаи на предозирање не е индициран специфичен третман.

Биолошкиот полуживот на клиндамицинот во серумот е 2,4 часа. Клиндамицинот не може лесно да се отстрани од крвта; дијализа и перитонеална дијализа не се ефикасни во отстранување на клиндамицинот од крвта.

Ако се појави алергиска реакција, терапијата треба да се состои од вообичаените итни третмани, вклучувајќи кортикостероиди, адреналин и антихистаминици.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антибиотици за системска употреба; Линкозамиди.
 АТС код: J01FF01

5.1 Фармакодинамски својства

Клиндамицин е линкозамиден антибиотик со примарно бактериостатско дејство против грам-позитивните аероби и против широк спектар на анаеробни бактерии. Линкозамидите, како што е клиндамицин, се врзуваат за 50S-подединицата на бактерискиот рибозом, слично на макролидите како што е еритромицинот, и ги инхибираат раните фази на протеинската синтеза. Дејството на клиндамицин е, претежно, бактериостатско иако високи концентрации може да бидат споро бактерицидни кон осетливите соеви.

Покажано е дека клиндамицин има ин витро-активност кон изолати од следниве организми:

- аеробни грам-позитивни коки, вклучувајќи:
 - *Staphylococcus aureus*;
 - *Staphylococcus epidermidis* (соеви што произведуваат пеницилиназа и соеви што не произведуваат пеницилиназа);



Тестирани со ин витро-методи, некои стафилококни соеви, првично отпорни на еритромицин, брзо развиваат отпорност на клиндамицин;

- стрептококи (освен *Streptococcus faecalis*);
- пневмококи.
- анаеробни грам-негативни бацили, вклучувајќи:
 - соеви на *Bacteroides* (вклучувајќи ги групите на *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides melaninogenicus*);
 - соеви на *Fusobacterium*.
- анаеробни грам-позитивни неспороформни бацили, вклучувајќи:
 - *Propionibacterium*;
 - *Eubacterium*;
 - соеви на *Actinomyces*.
- анаеробни и микроаерофилни грам-позитивни коки, вклучувајќи:
 - соеви на пептококи;
 - соеви на пептострептококи;
 - микроаерофилни стрептококи.
- Клостридии: клостридиите се поотпорни од повеќето анаероби на клиндамицин. Сојот *Clostridium perfringens* е осетлив, но други соеви како, на пример, *Clostridium sporogenes* и *Clostridium tertium* често се отпорни на клиндамицин.

Повеќето грам-негативни аеробни бактерии, вклучувајќи ги и *Enterobacteriaceae*, се отпорни на клиндамицин. Клиндамицин покажува вкрстена резистентност со линкомицин. Во ин витро-тестирањата се покажало дека некои стафилококни видови, првично отпорни на еритромицин, брзо развиваат отпорност на клиндамицин. Механизмите на резистенција се исти како и за еритромицин, имено – метилација на рибозомниот врзувачки дел, хромозомски мутации на рибозомалните протеини и, кај неколку стафилококни изолати, ензимска инактивација со плазмидно посредувана аденилтрансфераза.

5.2 Фармакокинетски својства

Околу 90% од дозата на клиндамицин хидрохлорид се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт; концентрации од 2 до 3 микрограма на ml се појавуваат за време на првиот час, по доза од 150 mg клиндамицин; со просечна концентрација од околу 0,7 микрограма на ml, по 6 часа. По дози од 300 mg и 600 mg забележани се максималните плазматски концентрации од 4 и од 8 микрограма на ml, соодветно. Апсорпција не се намалува значително со присуство на храна во желудникот, но стапката на апсорпција може да биде намалена.

Клиндамицин се дистрибуира во телесните течности и ткива, вклучувајќи ги и коските, но не се содржи во значајни концентрации во цереброспиналната течност. Поминува низ плацентата во феталната циркулација и забележано е дека се содржи во мајчиното млеко. Високи концентрации се појавуваат во жолчката. Се акумулира во леукоцитите и во макрофагите. Над 90% од клиндамицинот во циркулацијата е врзан за плазматските протеини. Неговиот полуживот е од 2 до 3 часа, иако може да биде продолжен кај предвреме родените бебиња и кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција.

Клиндамицин се метаболизира претежно во црниот дроб, на активните N-demethyl и сулфоксидни метаболити, а исто така и на некои неактивни метаболити. Околу 10% од дозата се излучува во урината како активен лек или метаболит, и околу 40% во фецесот.



Останатиот дел се излачува во вид на неактивни метаболити. Екскрецијата е бавна и се одвива во период од неколку дена. Со дијализа не се отстранува ефективно од крвта.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Претклиничките податоци, добиени врз основа на конвенционални студии на безбедносна фармакологија, токсичност на повторувани дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, репродуктивна токсичност, не укажуваат на посебна опасност за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

- Клиндамицин Алкалоид 150 mg капсули, тврди

Магнезиум стеарат

Прежелатинизиран скроб

Лактоза монохидрат

Тврди желатински капсули (бело-црвени) N°1 кои содржат: титаниум диоксид E 171, боја E 122, боја E 110, боја E 151, желатина.

- Клиндамицин Алкалоид 300 mg капсули, тврди

Магнезиум стеарат

Прежелатинизиран скроб

Лактоза монохидрат

Тврди желатински капсули (бели) N°1 кои содржат: титаниум диоксид E 171 и желатина.

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура под 25°C.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на децата!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во PVC/Al блистер, секој блистер содржи 8 капсули.

Кутијата содржи 16 капсули (2 блистера со по 8 капсули) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и при употреба



Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр.12
1000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 310 40 00
факс: + 389 2 310 40 21
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2022 година

