



ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
НА ЛЕКОТ

KLINDAMICIN 300 mg/2 ml
clindamycin
раствор за инјектирање

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

KLINDAMICIN 300 mg/2 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ампула (2 ml) содржи:
Клиндамицин 300 mg
(во форма на клиндамицин-фосфат)

Ексципиент: Бензилалкохол 9 mg/ml

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање.
Бистар раствор, со безбојна до бледо жолта боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Клиндамицин е индициран за лекување на тешки инфекции предизвикани од осетливи микроорганизми.

Клиндамицин не ја поминува хемато-енцефалната бариера во доволна количина за да постигне тераписки концентрации во цереброспиналната течност.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Начин на употреба

Парентерално (IM или IV аплицирање). Пред интравенската апликација, клиндамицин растворот за инјектирање мора да се разрежи и да се даде во инфузија во времетраење од 10 до 60 минути.



Дозирање кај возрасни:

Вообичаената дневна доза за лекување на интраабдоминални инфекции, пелвични инфекции кај жени и други комплицирани или тешки инфекции изнесува 1800 до 2700 mg, поделени во две, три или четири еднакви дози. За лекување на помалку комплицирани инфекции предизвикани од осетливи микроорганизми, препорачаната дневна доза изнесува 1200-1800 mg, поделени во 3-4 еднакви дози. Кај инфекциите кои го загрозуваат животот на пациентот успешно се применуваат дози до 4800 mg на ден.

Не се препорачува единечна доза за интрамускулна инјекција поголема од 600 mg ниту, пак, употреба на повеќе од 1200 mg во поединечна едночасовна инфузија.

Алтернативно, првата доза на клиндамицин може да се даде како брза инфузија, а после тоа како континуирана интравенска инфузија.

Дозирање кај деца (постари од 1 месец):

Тешки инфекции: 15 до 25 mg/kg/ден, поделени во 3 или во 4 еднакви дози.
Многу тешки инфекции: 25 до 40 mg/kg/ден, во 3 или во 4 еднакви дози. Кај тешки инфекции кај деца се препорачува да не се дава помалку од 300 mg/ден, без оглед на телесната тежина.

Дозирање кај новородени (помали од 1 месец):

15 до 20 mg/kg/ден, во 3 или во 4 еднакви дози, да се дадат интрамускулно или интравенски. Кај предвремено родените бебиња дозата треба да се намали.

Дозирање кај постари пациенти:

Фармакокинетските студии покажале дека не постојат клинички значајни разлики во кинетиката на клиндамицин по перорална и парентерална апликација кај старите и младите лица со нормална функција на црниот дроб и бубрезите (во согласност со возраста). Поради тоа не е потребно прилагодување на дозата на клиндамицин кај старите лица и лицата со нормална функција на црниот дроб и уредна (во согласност со возраста) бубрежна функција.

Дозирање кај пациенти со оштетена бубрежна функција

Ако постои оштетување на бубрезите, полувремето на елиминација на клиндамицин е исто така продолжено, но не е неопходно намалување на дозата кај благите до умерено јаките оштетувања. Меѓутоа, воколку постои тешка бубрежна инсуфициенција или анурија, може да биде потребно намалување на дозата или продолжување на интервалот помеѓу дозите. Ова е посебно значајно кај парентералната употреба на клиндамицин.

Дозирање кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб.



Начин на употреба и припрема на раствор за инфузија

Концентрацијата на клиндамицин во разредениот раствор за инфузија не смее да биде поголема од 18 mg/ml, а брзината на инфузијата не смее да надмине 30 mg во минута.

Клиндамицин фосфат е компатибилен со 5% раствор на глюкоза и 0.9% раствор на натриум хлорид.

Вообичаената припрема на растворот за интравенска администрација и времетраењето на инфузијата се:

Доза	Растворувач	Време
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50-100 ml	30 min
1200 mg	100 ml	40 min

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на клиндамицин или на било која друга состојка од лекот.
- Преосетливост на линкомицин.
- Истовремена употреба со еритромицин.
- Употреба кај пациенти со дијареа или инфламаторни цревни заболувања.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Клиндамицин треба да се користи само за терапија на тешки инфекции. Во проценувањето на користа од употребата на лекот, лекарот треба да ги има предвид видот на инфекцијата но и потенцијалниот ризик од појава на дијареја која може да се јави, бидејќи во текот на неговата примена се регистрирани случаи на колитис за време на употребата или дури две или три недели после употребата.

Студиите покажуваат дека токсините на клостридиум (особено *Clostridium difficile*) се главни причинители на колитис кој настанува при употреба на антибиотици. Колитисот клинички може да се манифестира од блага, воденеста дијареа до тешка, перзистентна дијареа со леукоцитоза, треска, јаки абдоминални грчеви, кои можат да бидат пропратени со појава на крв и слуз во столицата. Во понатамошниот развој на болеста може да дојде и до перитонитис, шок и токсичен мегаколон што може да биде фатално.

Во колку дојде до појава на изразена дијареа, терапијата со клиндамицин треба да се прекине. Кај постари и исцрпени пациенти текот на болеста може да биде уште потешок. Дијагнозата најчесто се поставува на основа на



клиничката слика, но може да биде поткрепана и со ендоскопска потврда на псеудомембранозен колитис. Присуството на болеста може да биде потврдено со наод на *C. difficile* и неговите токсини во столицата.

Дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* е забележана со употреба на речиси сите антибактериски лекови, 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 коишто придонесуваат за развој на дијареја асоцирана со *Clostridium difficile*. Соевите на *C. difficile*, што го произведуваат хипертоксинот, предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет. Овие инфекции може да бидат рефрактерни на антимикробна 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. Детална медицинска анамнеза е неопходна бидејќи дијареја асоцирана со *Clostridium difficile* била забележана и по два месеци од употребата на антибиотици

Преписувањето на клиндамицин на лица со историја на гастроинтестинална болест, особено со колитис, треба да биде со особена претпазливост.

Треба редовно да се следи функцијата на црниот дроб, бубрезите, како и хематолошки анализи кај лица кои се на пролонгирана терапија и кај доенчињата (деца помалди од 1 година). Безбедноста и соодветното дозирање кај деца помали од 1 месец не е утврдена.

Пролонгираната употреба на клиндамицин, како и употребата на другите антиинфективни лекови, може да резултира со појава на суперинфекција од микро-организмите коишто се отпорни на клиндамицин, пред се на габички.

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

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

Антибиотиците може да ја намалат ефикасноста на оралните контрацептиви, па треба да се разгледаат додатни мерки на контрацепција.

Овој производ содржи бензилакхохол во концентрација од 9 mg/ml. Бензилалкохолот бил пропратен со појава на фатален "Gasping" синдром кај недоносени. Бензилалкохолот може да предизвика токсични и анафилактични реакции кај доенчиња и деца на возраст до 3 години.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Клиндамицин може да предизвика невромускуларна блокада и на тој начин да го појача дејството на лековите кои ја блокираат невромускуларната синапса,



поради што е потребна претпазливост кај пациенти кои се на терапија со овие лекови.

Постои вкрстена резистенција со линкомицин, и посебно во случај на стафилококи, со еритромицин.

In vitro студиите на компатибилност следени во тек на 24 часа, на собна температура, со користење на концентрација не поголема од 6 mg/ml, покажале дека нема инактивација и физичка некомпатибилност при користење на Klindamicin во i.v. раствори кои содржат во себе натриум хлорид, калциум глюконат, глюкоза или калиум, а кои се користат во клинички услови.

Следните лекови се физички инкомпатибилни со клиндамицин фосфат: ампицилин, фенитоин натриум, барбитурати, аминофилин, калциум глюконат, магнезиум сулфат, цефтриаксон антриум, цiproфлорксацин, дифенхидантион, идарубицин хидрохлорид и ранитидин хидрохлорид. Растворите на соли на клиндамицин имаат низок pH и оправдано може да се очекува инкомпатибилност со алкални препарати или лекови кои се нестабилни на низок pH.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Со оглед на тоа што не е потврден безбедносниот профил во текот на бременоста и периодот на доење, клиндамицин треба да се користи само во колку лекарот смета дека е неопходно. Клиндамицин ја поминува плацентата кај жените. После повторувано дозирање, концентрациите во амнионската течност биле приближно 30% од концентрациите во мајчината крв.

Доење

Потребна е посебна претпазливост воколку клиндамицин се дава на мајки кои дојат. Клиндамицин се излачува во мајчиното млеко во концентрации од 0.7-3.8 µg/ml. Мала е веројатноста дека доенчето ќе ресорбира значајна количина клиндамицин.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не е утврдено дека клиндамицин има влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

	Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100, <1/10)	Помалку чести (≥1/1000, <1/100)	Ретки (≥1/10000, <1/1000)	Многу ретки (<1/10000)	Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци)



Klindamicin 300 mg/2 ml

Раствор за инјектирање

Нарушувања на крета и лимфниот систем						Агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија, транзитрна неутропенија (леукопенија)
Имунолошки нарушувања						
Нарушувања на нервниот систем			Дисгезија			
Кардиолошки нарушувања			Кардио-пулмонален арест			
Васкуларни нарушувања		Тромбо-флебитис				
Гастро-интестинални нарушувања			Мачнина, дијареа			Болка во стомакот, повраќање
Хепатобилијарни нарушувања		Нарушувања на функционалните хепатални тестови				Жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Макуло-папуларен исип	Мултиформен еритем, пруритус, уртикарија			Steavens Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, ексфолијативен дерматитис, морбилиформен исип, вагинитис, везикобулозен дерматитис
Општи нарушувања и реакции на местото на примена			Болка, абсцес			Локална иритација

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во случаи на предозирање со клиндамицин, нема специфични мерки за лекување.

Полувремето на елиминација на клиндамицинот од плазмата изнесува 2.4 часа.

Хемодијализата и перитонеалната дијализа не се ефикасни во отстранување на клиндамицин фосфат од крвта.

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

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антибиотик, линкозамид



АТС код: J01FF01

Клиндамицин е антибиотик од групата на линкозамиди со примарно дејство против Грам-позитивните аеробни и голем број 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 благо бактерицидни кон осетливите соеви.

Во *In vitro* услови е покажано дека клиндамицин е активен против следните микроорганизми:

1) Грам-позитивни аеробни коки, вклучувајќи:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Staphylococcus epidermidis* (соеви што продуцираат пеницилиназа и соеви што не продуцираат пеницилиназа).

Во *In vitro* услови некои соеви на стафилококи кои биле резистентни на еритромицин, набрзо развивале резистенција и на клиндамицин.

- Стрептококи (освен *Streptococcus faecalis*);
- Пневмококи;

2) Анаеробни Грам-негативни бацили, вклучувајќи:

- Соеви на *Bacteroides* (вклучувајќи ги групите на *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides melaninogenicus*);
- Соеви на *Fusobacterium*;

3) Аспорогени анаеробни Грам-позитивни бацили, вклучувајќи:

Соеви на *Bacteroides* (вклучувајќи ги групите на *Bacteroides fragilis* и

- *Propionibacterium*;
- *Eubacterium*;
- *Actinomyces* spp;

4) анаеробни и микроаерофилни Грам-позитивни коки, вклучувајќи:

- *Peptococcus* spp;
- *Peptostreptococcus* spp;
- 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 *In vitro* 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 инаktivација со плазмидно посредувана аденилтрансфераза.



5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Биолошки неактивниот клиндамицин фосфат се хидролизира до активен клиндамицин по парентерална употреба. Кога еквивалент на 300 mg клиндамицин се инјектира интрамускулно, максимални плазматски концентрации од 6 микрограми/ml се постигнуваат во рок од три часа. При инјектирање на 600 mg, максималната концентрација е 9 микрограми /ml. Кај деца, максимални концентрации може да се постигнат за еден час. Кога истата доза се внесува интравенски, максимални концентрации од 7 и од 10 микрограми/ml, соодветно, се постигнуваат до крајот на инфузијата.

Клиндамицин добро се дистрибуира во телесните течности и ткива, вклучувајќи ги и коските, но не се постигнуваат значајни концентрации во цереброспиналната течност. Поминува низ плацентата во феталната циркулација, и забележано е дека се излучува во мајчиното млеко.

Високи концентрации се јавуваат 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 и се ствараат активен N-demethyl и сулфоксидни метаболити, а исто така и некои неактивни метаболити. Околу 10% од дозата се излучува во урината, како активен лек или метаболит, и околу 4% во фецесот. Останатиот дел се излучува 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 СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Канцерогеност

Не се спроведени долготрајни студии со клиндамицин кај животни, за да се утврди неговиот канцероген потенцијал.

Мутагеност

Спроведени се тестови на генотоксичност (микронуклеусен тест кај стаорци и Ames-ов тест на реверзни мутации на салмонела). Двата теста биле негативни.

Влијание на фертилитетот

Студиите на фертилитет спроведени кај стаорци, каде што лекот е применуван перорално во дози до 300 mg/kg/ден (што претставува 1.1 пат поголема доза од најголемата хумана препорачана доза, базирано на mg/m²) не покажале влијание на фертилитетот и паренето.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ



Klindamicin 300 mg/2 ml

Раствор за инјектирање

Бензил алкохол
Динатриум-едетат
Натриум-хидроксид
Вода за инјекции

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Растворите на соли на клиндамицин имаат низок pH и оправдано може да се очекува инкомпатибилност со алкални препарати или лекови кои се нестабилни на низок pH.

Следните лекови се физички инкомпатибилни со клиндамицин фосфат: ампицилин, фенитоин натриум, барбитурати, аминофилин, калциум глюконат, магнезиум сулфат, цефтриаксон натриум, ципрофлоксацин, дифенхидантион, идарубицин хидрохлорид и ранитидин хидрохлорид.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Две (2) години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригинално пакување со цел заштита од светлина.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Картонска кутија со 2 блистера по 5 ампули (безбојно стакло I хидролитичка група) со 2 ml раствор за инјектирање.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, ПАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Клиндамицин фосфат е компатибилен со растворите на 5% глюкоза и 0.9% раствор на натриум хлорид.

Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Иво Лола Рибар 39/4-1, Скопје, Р.Македонија



Klindamicin 300 mg/2 ml
Раствор за инјектирање

ПРОИЗВОДИТЕЛ

НЕМОФАРМ А.Д., ул. Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија

8. **БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**
9. **ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА**
10. **ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Август, 2013

