

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

КЛИНДАМИЦИН АЛКАЛОИД® 300 mg/2 ml раствор за инјектирање
КЛИНДАМИЦИН АЛКАЛОИД® 600 mg/4 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: клиндамицин

- Клиндамицин Алкалоид 300 mg/2 ml раствор за инјектирање

2 ml раствор за инјектирање (една ампула) содржи 360 mg клиндамицин фосфат што е еквивалентно на 300 mg клиндамицин.

- Клиндамицин Алкалоид 600 mg/ 4 ml раствор за инјектирање

4 ml раствор за инјектирање (една ампула) содржи 720 mg клиндамицин фосфат што е еквивалентно на 600 mg клиндамицин.

Помошни состојки со познат ефект: 1 ml раствор за инјектирање содржи 0,586 mmol (или 13,477 mg) натриум.

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар и безбоен раствор.

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

Парентерално (IM или IV аплицирање).

Клиндамицин Алкалоид **мора** да се разреди (со раствор на гликоза или на натриум хлорид) пред IV аплицирање и треба да се даде во инфузија во траење од најмалку 10 до 60 минути.



Возрасни:

Сериозни инфекции: 600 до 1200 mg/ден, дадена во 2, 3 или во 4 еднакви дози.

Потешки инфекции: 1200 до 2700 mg/ден, во 2, 3 или во 4 еднакви дози.

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

За посериозните инфекции, овие дози може да биде потребно да се зголемат. За третман на *животозагрозувачки инфекции*, на возрасни биле давани и.в. дози до 4,8 g клиндамицин дневно.

Деца (постари од 1 месец):

Сериозни инфекции: 15 до 25 mg/kg/ден, во 3 или во 4 еднакви дози.

Потешки инфекции: 25 до 40 mg/kg/ден, во 3 или во 4 еднакви дози. При тешки инфекции кај деца се препорачува да се даваат не помалку од 300 mg/ден, без разлика на телесната тежина.

Новородени (помали од 1 месец):

Клиндамицин (IM или IV аплицирање), 15 до 20 mg/kg/ден, во 3 или во 4 еднакви дози. Помалите дози може да бидат адекватни за мали, прерано родени деца (видете го делот 4.4).

Постари пациенти:

Полуживотот, волуменот на дистрибуција, клиренсот и степенот на апсорпција по употребата на клиндамицин фосфат 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.

Дозирање при ренални и при хепатални оштетувања

Модифицирање на дозата на клиндамицин кај пациентите со благо или умерено ренално или хепатално оштетување не е неопходно.

Кај инфекции предизвикани од бета-хемолитичен стрептокок терапијата со клиндамицин треба да трае најмалку 10 дена, за да се спречи појавата на акутна ревматска треска или на гломерулонефритис.

Концентрацијата на клиндамицин во разредениот раствор за инфузија не смее да надмине 18 mg во милилитар, а БРЗИНАТА НА ИНФУЗИЈАТА НЕ СМЕЕ ДА НАДМИНЕ 30 mg во минута. Вообичаената инфузиона стапка е следната:

<u>доза</u>	<u>растворувач</u>	<u>време</u>
300 mg	50 ml	10 мин
600 mg	50 ml	20 мин
900 mg	50-100 ml	30 мин
1200 mg	100 ml	40 мин



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 клостридии (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, коешто се совпаѓа со клиничкото закрепнување од дијареата. (Ако пациентот покрај ванкомицин прима и холестирамин, треба да се внимава овие лекови да се даваат одвоено).

Колитис е болест што има клинички спектар од блага, воденеста дијареја до тешка, перзистентна дијареја, леукоцитоза, висока температура, силни стомачни грчеви коишто може да бидат придружени со пасажа на крв и слуз. Ако се дозволи состојбата да се влоши, може да дојде до појава на перитонитис, шок и до токсичен мегаколон, коишто можат да бидат фатални.

Појава на значителна дијареја треба да се смета како показател дека употребата 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 со ендоскопска демонстрација на псевдомембранозен колитис. Постоенето на болеста може да се потврди и со култура на *Clostridium difficile* од изметот ставена на селективен медиум и 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 коишто 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*, што 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 тераписки мерки. При вакви состојби не треба да се користат лекови што ја инхибираат перисталтиката.

Детална медицинска анамнеза е неопходна 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).

Мерки на претпазливост:

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

Треба да се прават периодични анализи за функцијата на црниот дроб и на бубрезите, во тек на пролонгираната терапија. Таквото следење, исто така, се препорачува кај новородени и доенчиња. Безбедноста и соодветното дозирање кај доенчињата помали од 1 месец не е утврдена.

Пролонгирана употреба на клиндамицин, како и употребата на другите антиинфективни агенси, може да резултира со појава на суперинфекција од организмите коишто се отпорни на клиндамицин.

Употребата на клиндамицин кај atopични 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.

Растворот Клиндамицин Алкалоид не смее да се инјектира интравенски неразреден како болус, туку треба да се дава во инфузија во траење од најмалку 10 до 60 минути (видете го делот 4.2).

Важни информации за некои помошни состојки на лекот Клиндамицин Алкалоид
Клиндамицин Алкалоид растворот за инјектирање ги содржи помошните состојки натриум едетат и натриум хидроксид. Овој лек содржи 0,586 mmol (или 13,477 mg) натриум во 1 ml.

Една ампула Клиндамицин Алкалоид 300 mg/2 ml раствор за инјектирање содржи 1,172 mmol (или 26,954 mg) натриум, а една ампула Клиндамицин Алкалоид 600 mg/4 ml раствор за инјектирање содржи 2,344 mmol (или 53,908 mg) натриум.

Ова треба да се земе предвид кај пациенти кои имаат ограничување на внесувањето на натриум.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Познато е дека клиндамицин 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, доење 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 ≥ 1/10	Често ≥ 1/100 до < 1/10	Помалку често ≥ 1/1000 до < 1/100	Ретко ≥ 1/10000 до < 1/1000	Многу ретко < 1/10000	Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		псевдомембра нозен 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* анафилactoидна реакција* анафилактична реакција* хиперсензитивност*
Нарушувања на нервниот систем			дисгеузија			
Срцеви нарушувања			кардиореспираторен застој ^{†§}			
Васкуларни нарушувања		тромбофлебитис [†]	хипотензија ^{†§}			
Гастроинтестинални нарушувања			дијареја гадење			повраќање болки во стомакот
Хепатобилијарни нарушувања						жолтица*
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		макулопапулозен исип	еритема мултиформе уртикарија пруритус			токсична епидермална некролиза (TEN)* Stevens-Johnson-ов синдром (SJS)*



						реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)* акутна генерализирана егзематозна пустилоза (AGEP)* ангиоедем* ексфолијативен дерматитис* булозен дерматитис* морбилиформен исип*
Испитувања		абнормалност и во функционалните тестови за црниот дроб				
Општи нарушувања и промени кои се јавуваат на местото на апликација			болка [†] апсцес на местото на инјектирање [†]			иритација на местото на инјектирање ^{†*}
<p>* Несакани реакции идентификувани во постмаркетиншкиот период</p> <p>[†] Несакани реакции кои се однесуваат само на парентералните формулации. Забележана е појава на локална иритација, болка, формирање на апсцес, коишто се асоцирани со интрамускулна инјекција. Овие реакции може да се минимизираат со давање длабока интрамускулна инјекција или со избегнување долготрајна употреба на интравенски катетер. Забележана е појава на тромбоза при интравенско инјектирање.</p> <p>[§] Ретки случаи на кардиореспираторен застој и на хипотензија биле пријавени по пребрза интравенска апликација (видете го делот 4.2).</p> <p>[#] Видете го делот 4.4</p>						

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

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 достигнуваат во рок од три часа. При инјектирање 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 достигнуваат до крајот на инфузијата.

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 излачува во урината, како активен лек или метаболит, и околу 4% 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

Натриум едетат
Натриум хидроксид и
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Растворот на клиндамицин има ниска рН-вредност и може да се очекува инкомпатибилност со алкални препарати или со лекови што не се стабилни при ниска рН-вредност. Забележана е инкомпатибилност со ампицилин натриум, аминофилин, барбитурати, со калциум глуконат, цефтриаксон натриум, ципрофлоксацин, со дифенилхидантоин, идарубицин хидрохлорид, магнезиум сулфат, фенитоин натриум и со ранитидин хидрохлорид.

6.3 Рок на траење

2 (две) години.



6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Клиндамицин Алкалоид 300 mg/ 2 ml раствор за инјектирање

Расторот за инјектирање е пакуван во безбојни, стаклени ампули, CBR-FC од 2 ml. Ампулите се спакувани во пластична (PVC) влошка, секоја влошка содржи пет (5) ампули.

Картонската кутија содржи 10 ампули (2 пластични влошки) и упатство за пациентот.

Клиндамицин Алкалоид 600 mg/ 4 ml раствор за инјектирање

Расторот за инјектирање е пакуван во безбојни, стаклени ампули, CBR-FC од 4 ml. Ампулите се спакувани во пластична (PVC) влошка, секоја влошка содржи пет (5) ампули.

Картонската кутија содржи 10 ампули (2 пластични влошки) и упатство за пациентот.

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 12
1000 Скопје, Република 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

