

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ (KÜB)

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı :
KLİNDAVER 300 mg, 2 ml AMPUL

2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi :

Her 2 ml'lik ampulde:
300 mg klindamisine ekivalan klindamisin fosfat
Benzil alkol..... 18,9 mg
Disodyum edetat..... 1,0 mg
İnjesiyonluk su..... k.m.

3. Farmasötik Formu :

Küçük hacimli parenteral solüsyon

4. Klinik Bilgiler :

4.1. Terapötik Endikasyonu :

Klindamisine duyarlı anaerob bakterilerin neden olduğu ciddi alt solunum yolları enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar, deri enfeksiyonları, septisemi, intraabdominal enfeksiyonların, kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca streptokokların, pnömokokların ve stafilokokların duyarlı türlerine bağlı ağır enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Kullanım Şekli :

Klindamisin fosfat i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

Yetişkinlerde :

Ağır enfeksiyonlarda, i.m. ya da i.v. yoldan 600 – 1200 mg.
Çok ağır enfeksiyonlarda; i.m. yada i.v. yoldan günde 2-4 eşit doza bölünmüş olarak 600 - 2700 mg dozunda verilir. 1 saat içinde uygulanan tek i.m. doz 600 mg'dan fazla, i.v. doz 1,2 g'dan fazla olmamalıdır.
Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda; günde en fazla 4,8 g'a kadar klindamisin fosfat i.v. yolla verilir.
Klindamisin fosfatın ilk dozu hızlı infüzyon biçiminde verilebilir, daha sonra aşağıda belirtildiği gibi sürekli i.v. infüzyon uygulanabilir.

Elde edilmek istenen klindamisin düzeyleri

4 mcg/ml'nin üstünde
5 mcg/ml'nin üstünde
6 mcg/ml'nin üstünde

İlk infüzyon hızı

30 dk.'da 10 mg/dk.
30 dk.'da 15 mg/dk.
30 dk.'da 20 mg/dk.

İdame tedavisinde infüzyon hızı

0,75 mg/dk.
1,00 mg/dk.
1,25 mg/dk.

Çocuklarda

(1 aylıktan büyüklerde):

Ağır enfeksiyonlarda; i.m. ya da i.v. yoldan 3-4 eşit kısma bölünerek günlük 15-40 mg/kg dozunda verilir.

Çocuklara verilen dozlar, vücut yüzey alanına göre de hesaplanabilir. Ağır enfeksiyonlarda günde 350 mg/m² olarak verilebilir. Çok ağır enfeksiyonlarda günde 450 mg/m² olarak verilebilir.

1 aylıktan küçük yeni doğanlarda i.m. ya da i.v. yoldan 3 - 4 eşit kısma bölünerek günlük 15 - 20 mg/kg dozunda verilir, prematüre yeni doğanlarda günlük 15 mg/kg'lık doz yeterlidir.

Gençlerde ve yetişkinlerde, yatan hastalarda pelvik enflamatuvar hastalığın tedavisinde her 8 saatte i.v. olarak 900 mg klindamisin kullanılır. Aynı zamanda i.v. ya da i.m. olarak gentamisin sülfat uygulanabilir. Böbrek fonksiyonları normal olanlarda her 8 saatte bir i.v. veya i.m. olarak önce 2 mg/kg, sonra 1,5 mg/kg dozunda gentamisin verilir. Gentamisin dozu ve doz aralıkları gentamisin serum konsantrasyonlarına göre ayarlanmalıdır. Her iki ilaca da klinik iyileşme olduktan sonra en az 48 saat daha tedaviye devam edilmelidir.

Daha sonra klindamisin tedavisine oral yolla her 6 saatte bir 450 mg olacak şekilde günde 4 kez alınmak şartıyla toplam 14 günlük tedavi tamamlanır. Alternatif olarak günde 2 kez oral doksisisiklin ile 14 günlük tedavi tamamlanabilir.

Ayaktaki pelvik enflamatuvarlı hastalarda klindamisin dozu günde 4 kez oral olarak 450 mg'dır. Tedaviye 14 gün devam edilmelidir.

Penisilin allerjisi olan hastalardaki bakteriyel endokarditin profilaksisinde veya dental işlemlerden önce yetişkinlere tek dozluk 600 mg ve çocuklara 20 mg/kg'lık klindamisin işlemiden 30 dk. önce i.v. olarak uygulanır.

Pediyatrik doz yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Klindamisin fosfat i.v. uygulamadan önce geçimli bir i.v. solüsyon ile 18 mg/ml konsantrasyonunu geçmeyecek şekilde seyreltilmelidir. Seyreltme oranı ve infüzyon süresi aşağıdaki tabloya göre yapılmalıdır.

| <u>Doz</u> | <u>Seyreltici hacmi</u> | <u>İnfüzyon süresi</u> |
|------------|-------------------------|------------------------|
| 300 mg | 50 ml | 10 dk |
| 600 mg | 50 ml | 20 dk |
| 900 mg | 50-100 ml | 30 dk |
| 1200 mg | 100 ml | 40 dk |

1 saatlik infüzyon süresi içinde 1200 mg'dan fazla klindamisin i.v. infüzyon olarak verilmemelidir.

Ağır karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klindamisin dozu düşürülmelidir.

4.3.Kontrendikasyonları :

Klindaver Ampul, klindamisin ya da linkomisin içeren preparatlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4.Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri :

- Tedavi sırasında inatçı diyare oluşursa ilaç kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Kullanımı gerekiyse hasta yakından takip edilmelidir. Böyle hastalarda antibiyotiğe bağlı psödomembranöz kolite ek olarak diğer kolit nedenleri de düşünülmalıdır. Araştırmalar antibiyotiklere bağlı kolitin ortaya çıkmasında en önemli rolü Clostridiumların (özellikle Clostridium difficile) ürettiği toksinlerin oynadığını göstermektedir. Aynı çalışmalarda, toksin üreten Clostridiumların in vitro koşullarda vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. Günde 4 x 125 mg = 500 mg dozunda vankomisin tedavisi, dışkı örneklerinde toksinin hızla azalmasını ve diyarenin düzelmesini sağlamıştır.
- Uzun süreli klindamisin tedavisinde karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve kan hücreleri sayımı düzenli olarak yapılmalıdır. Klindamisin kullanımı dirençli mikroorganizmaların, özellikle mantarların çoğalmasına neden olabilir.
- Süperenfeksiyon gelişmesi durumunda gerekli önlemler alınmalıdır. Önceden kandida enfeksiyonu geçirmiş olan hastalara yapılan klindamisin tedavisinde ilaç, antifungal bir ajanla birlikte uygulanmalıdır.

- Tedavi sırasında bir hipersensitivite reaksiyonu oluşması durumunda ilaç kesilmeli ve uygun bir tedavi (örn: antihistaminikler, epinefrin, oksijen, kortikosteroidler) uygulanmalıdır.
- Klindamisin ciddi karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve bu hastalar, yüksek doz tedavisi uygulanması esnasında serum klindamisin konsantrasyonları gözlenmelidir.
- Atopik bireylerde dikkatle kullanılmalıdır.
- 16 yaşın altındaki pediatrik hastalarda klindamisin kullanımından önce organ fonksiyonları izlenmelidir.
- Klindamisin Ampul, prezervatif olarak benzil alkol içerir. Benzil alkol prematüre bebeklerde fatal Gasping Sendromu'na neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.
- Klindaver Ampul intravenöz yoldan sulandırılmadan kullanılmamalı, infüzyon şeklinde en az 10 - 60 dakika içinde uygulanmalıdır.
- Klindamisin kullanımına bağlı kolit ve diyare, geriatric hastalarda (özellikle 60 yaşını geçmiş hastalarda) daha sık ortaya çıkar ve daha ciddi sonuçlar doğurur. Bunun için klindamisin kullanan geriatric hastalar diyare gelişimine karşı dikkatle izlenmelidir.
- Klindamisin, gastrointestinal hastalığı, özellikle koliti olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Önemli anafilaktik reaksiyonlar karşısında adrenalin ile acil tedavi yapılmalıdır. Aynı zamanda oksijen ve intravenöz kortikosteroid tedavisi de uygulanabilir.

4.5.Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri :

Klindamisin, eter tubokürarin ve pankuronyum gibi nöromusküler bloke edici ajanların etkilerini arttırabilir. Bu ilaçları birlikte kullanan hastalar, nöromusküler blokaj süresinin uzama riskine karşı dikkatle izlenmelidirler.

Klindamisin ve aminoglikozidlerin in vitro koşullarda antagonizma gösterdiği bildirilmiştir; ancak in vivo koşullarda antagonizma kanıtlanamamıştır.

Eritromisin ve klindamisin arasında antagonizma olduğu in vitro olarak gösterilmiştir.

4.6.Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı :

Klindamisinin gebelerde güvenli kullanımı bildirilmemiştir. Gebelerde çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Klindamisin süte geçer. Sütte 0,7-3,8 mcg/ml oranında bulunabilir. Bebeklerde ortaya çıkabilecek yan etki riskinden dolayı ilaç yarar/zarar ilişkisi gözönünde bulundurularak kullanılmalıdır.

4.7. Araç ve Makina Kullanmaya Etkisi :

Yoktur.

4.8. İstenmeyen Etkiler :

Gastrointestinal Etkiler :

Bulantı, kusma, abdominal ağrı, tenezm, flatulans, anoreksi, kilo kaybı, nonspesifik kolit ve diyare, antibiyotiğe bağlı psödomembranoz kolit görülebilir. Ayrıca yüksek dozlarda klindamisinin i.v. uygulanmasından sonra sıkça ağızda hoş olmayan, metalik bir tat hissedilebilir.

Dermatolojik Etkiler ve Hassasiyet Reaksiyonları :

Makülopopüler döküntü, ürtiker, pruritus, ateş, hipotansiyon oluşabilir. Klindamisin alan birkaç hastada anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Nadiren eritema multiforme ve Stevens – Johnson Sendromu görülebilir.

Lokal Etkiler:

Klindamisinin i.v. uygulanmasından sonra tromboflebit, eritem, ağrı ve şişme görülebilir. Klindamisinin i.m. uygulanması ağrı, steril abse ve endurasyona neden olabilir. Lokal reaksiyonlar i.v. kateterlerin uzun süreli kullanımının engellenmesi ve derin i.m. enjeksiyon uygulanması ile en aza indirgenebilir.

Diğer Etkiler :

Serum bilirubini, alkalen fosfataz, AST (SGOT) konsantrasyonlarında geçici, serum kreatin kinaz konsantrasyonunda geri dönüşümsüz artışlar, geçici lökopeni, nötropeni, eosinofili, trombositopeni görülebilir. Nadiren poliartrit oluşabilir, ilacın çok hızlı i.v. uygulanmasından sonra kardiyopulmoner arrest ve hipotansiyon nadiren bildirilmiştir.

Nadiren görülen diğer yan etkiler azotemi, oligüri, proteinüri gibi belirtiler veren renal fonksiyon bozukluğudur.

4.9. Doz Aşımı:

Sıçanlarda 855 mg/kg'lık intravenöz doz uygulanmasının ardından ölüm bildirilmiştir. Doz aşımı halinde konvülsiyonlar ve depresyon görülmüştür. Serumdaki klindamisini temizlemede hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz etkili değildir.

5. Farmakolojik Özellikler :

5.1. Farmakodinamik Özellikler :

Klindamisin, temel bileşik linkomisininin 7 (S) – hidroksil grubu yerine 7 (S) – kloro kökünün eklenmesiyle oluşturulan yarı sentetik bir antibiyotiktir. Klindamisin uygulanan ilacın konsantrasyonuna ve enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın duyarlılığına göre bakterisid veya bakteriyostatik etki gösterebilir. Klindamisin fosfat in vivo koşullarda hızla serbest klindamisine hidrolize olarak aktif hale geçer. Duyarlı mikroorganizmalarda 50S ribozomal subünitlere bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve primer etkisi peptid bağı oluşumunun önlenmesidir. Klindamisin özellikle aerobik gram pozitif koklar üzerinde etkilidir.

Etki Spektrumu :

Aerob Gram pozitif koklar :

Staphylococcus aureus (penisilinaz yapan ve yapmayanlar)

Staphylococcus epidermidis

Streptokoklar (Streptococcus faecalis hariç)

Pnömonokoklar

Anaerob Gram negatif basiller :

Bacteroides türleri

Fusobacterium türleri

Anaerob Gram pozitif spor yapmayan basiller :

Propionibacterium türleri

Eubacterium türleri

Actinomyces türleri

Anaerob Gram pozitif sporlu basiller :

Clostridium perfringens

Clostridium tetani

Fakültatif Anaerob Gram pozitif sporsuz çomakçıklar :

Corynebacterium diphtheriae

Fakültatif Anaerob Gram negatif mikroorganizmalar :

Mycoplasma türleri

Anaerob ve Mikroaerofilik Gram pozitif koklar :

Peptococcus türleri

Peptostreptococcus türleri

Mikroaerofilik streptokoklar.

Veillonella türleri

Neisseria meningitidis, Enterobacteriaceae, mantarlar ve Clostridium diffcilenin bazı suşları klindamisine karşı dirençlidir.

Stafilokoklar, streptokoklar ve Bacillus fragilise karşı doğal ve kazanılmış rezistans gelişmiştir. Klindamisin ve linkomisin arasında tam, klindamisin ve eritromisin arasında ise parsiyel çapraz rezistans oluşur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler :

Absorpsiyon :

i.m. veya i.v. uygulamayı takiben klindamisin fosfat plazmada hızla aktif klindamisine hidrolize olur. Biyolojik olarak etkin olmayan klindamisin fosfat serumdan ortalama 6 dakika içinde atılır. İ.m. uygulama sonrası yetişkinlerde 3 saat, çocuklarda 1 saat içinde plazma pik konsantrasyonları oluşur. Sağlıklı yetişkin erkeklerde 8 saatte bir i.m. olarak uygulanan 300 mg'lık klindamisin fosfat, 6 mcg/ml'lik ortalama plazma pik konsantrasyonu oluştururken 8 saatte bir 20 dakikadan uzun süreli i.v. infüzyon şeklinde uygulanan 600 mg'lık doz 10 mcg/ml'lik ortalama plazma pik konsantrasyonu oluşturur. Çocuklarla yapılan bir çalışmada, i.v. veya i.m. tek doz şeklinde uygulanan 5-7 mg/kg'lık klindamisin fosfat sırasıyla 10-8 mcg/ml'lik ortalama plazma pik konsantrasyonu oluşturur.

Dağılım :

Klindamisin, tükrük, plevral, peritoneal, sinovyal sıvıda, kemik ve safra gibi birçok vücut sıvısına ve dokusuna dağılır. İlacın serebrospinal sıvıya dağılımı menenjitte dahi çok azdır. Klindamisinin sinovyal sıvı ve kemiklerdeki konsantrasyonu, ilacın serum konsantrasyonunun % 60-80'i kadardır ve penetrasyon derecesi eklem enflamasyonundan etkilenmez. Plasentaya ve süte geçer. 1 mcg/ml'lik konsantrasyonda, klindamisinin yaklaşık % 93'ü plazma proteinlerine bağlanır.

Eliminasyon :

Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkin ve çocuklarda klindamisinin plazma yarılanma ömrü 2-3 saattir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları önemli derecede azalmış olan hastalarda plazma yarılanma ömrü biraz artar.

İlacın serum konsantrasyonları hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya renal fonksiyonu normal olan hastalarda uzun süreli tedavi sonucu değişikliğe uğramaz.

Klindamisin kısmen biyoaktif ve inaktif metabolitleri şeklinde metabolize olur. Başlıca aktif metabolitleri klindamisin sülfoksit ve N-demetil klindamisinidir ve idrar, safra, feçes yoluyla atılırlar. Probenesidin klindamisin atılımında hiçbir etkisi yoktur.

6. Farmasötik Bilgiler :

6.1. Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı :

Her 2 ml'lik ampulde :

Benzil alkol.....18,9 mg

Disodyum edetat.....1,0 mg

6.2. Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı :

Yıkılarak kullanıma uygun hale getirilmiş proses tankına WFI hattından eşanjör yardımıyla 40°C'ye soğutulmuş injeksiyonluk sudan bir miktar alınır. Kalite kontrol laboratuvarınca bulunan potens ve nem sonuçlarına göre hesaplanan, şarj formülüne tekabül eden klindamisin fosfat laminer hava akımlı tartım odasında steril kaplar içinde hassas olarak tartılıp proses tankındaki injeksiyonluk suda çözülür. Şarj formülüne tekabül eden, tam olarak tartılmış benzil alkol ve disodyum edetat proses tankına ilave edilip çözülür. Proses tankı şarj formülüne injeksiyonluk su ile tamamlanarak homojen oluncaya kadar karıştırılır. % 10'luk sodyum hidroksit ile pH 6,4'e ayarlanır. (Lim. 5,5 – 7,0). Ara analiz için kalite kontrol laboratuvarına numune verilir. Kalite kontrolün uygunluk onayını takiben 0,2 mikron por genişlikli membran filtreden filtre edilerek steril solüsyon toplama tankına alınır. Tam otomatik ampul yıkama, sterilizasyon, doldurma, kapama hattında önceden yıkayıp sterilize edilmiş 2 ml'lik ampullere 2,1 ml olacak şekilde doldurulup kapatılır. Doldurulup kapatılmış ampuller, ampul kasetlerinde toplanır. Kasetlerdeki ampullerin çatlak testi ve optik kontrolleri otomatik olarak yapıp karantina bölümüne alınırlar. Kalite kontrol laboratuvarı tarafından nihai analizler için numune alınıp kontrolleri yapılır. Uygunluk onayının alınmasından sonra ampuller ambalajlanır.

6.3. Bitmiş Ürün Spesifikasyonları :

| | |
|------------------------|--|
| Görünüş | : Renksiz- berrak – partikülsüz solüsyon |
| Tanıma | : Uygun |
| pH | : 5,5 – 7,0 |
| Sterilite | : Steril |
| Bakterial | |
| Endotoksin Test | : Uygun |
| Miktar Tayini | : 300 mg Klindamisin/2 ml (Lim. % 90,0 - % 120,0) |
| Dolum Hacmi | : min. 2,1 ml |

6.4. Geçimsizlik :

Oda ısısında, 24 saat süren fiziksel ve biyolojik geçimsizlik çalışmalarında, Klindaver Ampul'ün sodyum klorür, dekstroz, potasyum, kalsiyum ve klinik amaçla kullanılan B vitamini komplekslerinin i.v. solüsyonlarıyla geçimli olduğu gösterilmiştir. Klindaver Ampul aminofilin, ampisilin, barbitüratlar, magnezyum sülfat, kalsiyum glukonat, fenitoin sodyum ile geçimsizdir ve uygulama öncesi bu ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Sefalotin sodyum, gentamisin sülfat, kanamisin sülfat ve penisilin G ile geçimlidir ve bir i.v. infüzyon solüsyonu içinde karıştırılarak verilebilir.

6.5. Raf Ömrü :

Klindaver 300 mg, 2 ml Ampul'ün raf ömrü 2 (iki) yıldır.

6.6. Özel Muhafaza Şartları :

15 – 30°C arasında saklanmalıdır.

6.7. Ambalajın Türü ve Yapısı :

2 ml'lik amber renkli, Tip I cam ampul.

6.8. Kullanma Talimatı :

Klindaver Ampul intramusküler injeksiyon ya da uygun bir solüsyon ile (% 5 Dekstroz, % 0,9 Sodyum Klorür Solüsyonu, Ringer Laktat) dilüe edilerek 10-60 dakikalık yavaş i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

Doktora danışmadan kullanmayınız.

Kullanmadan önce prospektüsü okuyunuz.

7. Reçeteli/Reçetesiz Satış Şekli :

Reçete ile satılır.

8. Ruhsat Sahibinin Adı, Adresi, Tel ve Fax No :

OSEL İLAÇ SAN. Ve TİC. A.Ş.

Akbaba Köyü, Fener Cad. No: 115

Beykoz/İST.

Tel : 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax : 0 (216) 320 41 45

9. Ruhsat Tarihi ve No:

30.06.1999/ 192-36

10. Üretici Adı, Adresi, Tel ve Fax No:

OSEL İLAÇ SAN. Ve TİC. A.Ş.

Akbaba Köyü, Fener Cad. No: 115

Beykoz/İST.

Tel : 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax : 0 (216) 320 41 45