KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLİVOCİN %1 topikal çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 mL çözeltide 10 mg klindamisin baza eşdeğer 14,03 mg klindamisin fosfat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol 50 mg/mL
İzopropil alkol 392,50 mg/mL
pH ayarlayıcı olarak sodyum hidroksit ve hidroklorik asit.
Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Topikal çözelti.
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KLİVOCİN, acne vulgaris tedavisinde kullanılan bir preparattır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KLİVOCİN, hastalıklı bölgeye, günde 2 defa ince bir tabaka halinde sürülür. Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Uygulama şekli:

Haricen kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliğinde kullanım dozuna ilişkin veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım dozuna ilişkin veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanım dozuna ilişkin veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

KLİVOCİN, klindamisin, linkomisine ya da ürünün içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Bölgesel enterit

(inflamatuvar barsak hastalığı), ülseratif kolit ya da antibiyotik tedavisine eşlik eden kolit anamnezi bulunanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Benzoil peroksit içeren ürünler ile aynı anda kullanılmamalıdır.

Oral veya parenteral klindamisin kullanımı, diğer pek çok antibiyotik gibi ağır psödomembranöz kolit gelişmesine neden olabilir. Pazarlama sonrası yapılan çalışmalara göre, KLİVOCİN kullanımı sırasında kolit insidansı çok düşüktür. Buna rağmen hekimler, antibiyotiğe bağlı diyare ve kolit gelişmesi ihtimaline karşı dikkatli olmalıdır. Eğer önemli ve uzun süreli bir diyare oluşursa, ilaç kesilmeli ve hastaya gerekli tedavi uygulanmalıdır.

Oral ya da parenteral yoldan uygulanan klindamisin tedavisi başlangıcında ya da tedavi kesildikten sonra da diyare, kolit ve psödomembranöz kolit görülmüştür.

Klinik araştırmalara göre, antibiyotik ilişkili kolitin başlıca nedeni *Clostridium difficile*'ye bağlı bir toksindir. Kolit, persistan, ağır diyare ve abdominal kramplarla seyreder. Psödomembranöz kolit ise endoskopik muayene ve feçeste *Clostridium difficile* toksininin saptanmasıyla doğrulanır. Tedavisinde vankomisin etkilidir. Ağız yolundan her 6 saatte bir 125-500 mg vankomisin verilir ve tedavi 7-10 gün sürer. İlave destekleyici medikal bakım gerekli olabilir.

Hafif vakalarda ilacın kesilmesi ve kolestiramin ya da kolestipol reçinelerinin verilmesi yeterlidir. Kolestiramin reçineleri vankomisine bağlandığından ayrı olarak tatbik edilmeli ve en az iki saat ara ile verilmelidir.

KLİVOCİN, alkollü bir vezikül içerdiğinden, göze sürüldüğünde yanma ve tahriş yapabilir. Lokal deri reaksiyonlarına (kontakt dermatit gibi) neden olabilir. Çözeltinin göz, sıyrılmış deri, mukoza gibi duyarlı yüzeylere kazara temas etmesi durumunda bölge bol miktarda soğuk suyla yıkanmalıdır. İlacın hoş olmayan bir tadı vardır, ağız çevresine uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

KLİVOCİN, içeriğindeki propilen glikol nedeniyle ciltte iritasyona neden olabilir.

KLİVOCİN, atopik kişilerde ihtiyatla kullanılmalıdır.

KLİVOCİN, her 1 mL çözeltide 50 mg propilen glikol (E1520) içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klindamisinin diğer nöromusküler bloke edici ajanların etkisini artırıcı özelliklere sahiptir. Bu nedenle, nöromusküler bloke edici ajanlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Vitamin K antagonistleri

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.

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)
Klindamisinin hamile kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmadığından, KLİVOCİN korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. KLİVOCİN kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

KLİVOCİN'nin gebeliğin ilk trimesterinde kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yoktur. İkinci ve üçüncü trimesterdeki gebe kadınlarda (300 ila 1000 arasında gebelik) yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bir kısım data, klindamisinin sistemik olarak uygulanmasını konjenital abnormalite veya feto/neonatal toksisite sıklığında artış ile ilişkilendirmemiştir. Hayvanlarda yapılan reprodüktif toksisite çalışmalarında, maternal toksisiteye neden olan dozlar dışında, klindamisin nedeniyle oluşan bozulmuş fertilite ya da fetüse zarar görülmemiştir. Hayvan reprodüksiyon çalışmaları insan cevapları konusunda her zaman belirleyici değildir.

Dolayısıyla, KLİVOCİN gebelik döneminde sadece kesinlikle gerekli ise kullanılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Klindamisinin gebelik döneminde kullanımının güvenliliği henüz saptanmamıştır.

Laktasyon dönemi

Topikal olarak uygulanan KLİVOCİN kullanımı sonrası klindamisinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Klindamisinin sistemik kullanımı takiben <0,5-3,8 µg/ml konsantrasyonlarında anne sütünde görüldüğü rapor edilmiştir.

Klindamisin, emzirilen bebeğin gastrointestinal florası üzerinde ishal, dışkıda kan veya döküntü gibi yan etkilere neden olma potansiyeline sahiptir. Emziren bir annenin oral veya intravenöz klindamisin kullanması gerekiyorsa, bu durum emzirmenin durdurulması için bir neden değildir. Ancak alternatif bir ilaç tercih edilebilir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından yararları ile annenin klindamisine olan klinik ihtiyacı ve klindamisinin ya da temel maternal durumun bebeğe olası olumsuz etkileri birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Sıçanlarda, oral yolla günde 300 mg/kg'a kadar çıkan dozlarda (mg/m^{2}'ye göre insanlar için olan dozun 72 katı) yapılan fertilite çalışmalarında, fertilite ve çiftleşme yeteneği üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klindamisinin araç ve makine kullanımına etkisini saptayacak bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler
En sık rastlanan yan etki deride kurumadır.
Advers reaksiyonlar (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiş klinik veriler ve pazarlama sonrası elde araştırmalardan elde edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor:Gram-negatif follikülit, psödomembranöz kolit

Göz hastalıkları
Bilinmiyor:Göz batması, göz ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın olmayan:Gastrointestinal rahatsızlık
Bilinmiyor:Abdominal ağrı, psödomembranöz kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın:Deride kuruluk, deride irritasyon, ürtiker, ciltkuruluğu
Bilinmiyor:Kontakt dermatit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandrma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadr. 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
Topikal uygulanan klindamisin, sistemik etki oluşturacak kadar emilim gösterebilir. Doz aşımı durumunda, genel semptomatik ve destekleyici tedbirler gerektiği gibi alınır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapotik grup: Akne tedavisinde kullanılan antiinfektifler
ATC Kodu: D10AF01

Etki mekanizması
Klindamisin, bakteriyel protein sentezini inhibe eden bir linkozamid antibiyotiktir. 50S ribozomal alt birime bağlanır ve hem ribozom birleşimini hem de translasyon sürecini etkiler.

Klindamisin fosfat *in vitro* olarak inaktif olmasına rağmen, hızlı *in vivo* hidrolizi bu bileşiği antibakteriyel olarak aktif klindamisin haline dönüştürür.

Klindamisinin, aşağıdaki organizmaların izolatlarına karşı *in vitro* aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir;

Basil oluşturan sporsuz anaerobik Gram pozitif dahil:
Propionibacterium acnes.

Farmakodinamik etkiler
Etkililiği, ajan seviyesinin patojenin (%T/MİK) minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) üzerinde olduğu süre ile ilgilidir.

Direnç
Propionibacterium acnes'teki klindamisin direncine rRNA antibiyotik bağlama yerindeki mutasyonlar ya da 50S ribozomal alt biriminin 23S RNA'sındaki belirli nükleotidlerin metilasyonu neden olabilir. Bu değişiklikler makrolidlere ve streptograminler B'ye (MLSB fenotip) olan çapraz direnci belirleyebilir. Makrolide dirençli izolatlar, D zon testi kullanarak klindamisine indüklenebilir direnç için test edilmelidir.

Kazanılmış direncin prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken direnç hakkında yerel bilgiler istenir. Gerektiğinde, direncin lokal prevalansı, en azından bazı enfeksiyon türlerinde ajanın yararının kuşkulu olması durumunda uzman tavsiyesi araştırılmalıdır. Özellikle de ciddi enfeksiyonlarda veya patojenin doğrulanmasıyla mikrobiyolojik tanıda tedavi başarısızlığında ve klindamisine duyarlılığı önerilir.

Direnç genellikle EUCAST tarafından sistemik olarak uygulanan antibiyotikler için belirlenen duyarlılık yorumlayıcı ölçütler (kesme noktaları) ile tanımlanır. Bu kesme noktaları, topikal olarak uygulanan klindamisin ile daha az ilgili olabilir.

Klindamisine spesifik olarak atıf yapılmasada, EUCAST topikal olarak uygulanan antimikrobiyaller için, direncin sistemik uygulama için belirlenen klinik kesme noktaları yerine epidemiyolojik kesme değerleri (ECOFFs) tarafından daha iyi tanımlanabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte, MIK dağılımları ve ECOFFS, *P.acnes* için EUCAST tarafından yayınlanmamıştır. Akne hastalarındaki klinik sonuçlar ile onlara ait *P. acnes* izolatları için klindamisin MIK'leri arasındaki korelasyonlara dayanarak, topikal olarak uygulanan klindamisin için 256 mg/L'ye kadar olan yüksek değerler duyarlı olarak kabul edilir.
Anaerobik bakterilere ait bir Belçika sürveyans çalışması (2011-2012) 22 *P. acnes* izolatı içermiştir; bunların %95,5'i klindamisine karşı duyarlılık göstermiştir. *P. acnes*'in 304 izolatını içeren daha önceki bir Avrupa sürveyans çalışması, klindamisine karşı %15 direnç oranı bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada 0,12 mg/L'lik bir kesme noktası kullanılmış olup; 4 mg / L'lik mevcut kesme noktası kullanılarak dirençli izolatlar oluşmamıştır.

Kesme noktaları
Gram-pozitif anaeroblar için EUCAST kesme noktaları aşağıda listelenmiştir. Bu kesme noktaları sistemik enfeksiyonlardaki kullanıma dayanmaktadır.

Sistemik olarak uygulanan klindamisin için EUCAST kesme noktaları

Patojen	**Duyarlı**	**Dirençli**
Gram-pozitif anaeroblar (*Clostridium difficile* hariç)	≤4 mg/L	>4 mg/L

Bir ABD sürveyans çalışmasında, klindamisin MIK'leri test edilen *P. acnes* izolatlarının %97'si için ≥ 4 mg/L olarak tespit edilmiştir.

Bazı bakteriyel türlerde, çapraz direnç, linkozamidler, makrolidler ve streptogramin B'ler arasında *in vitro* olarak kanıtlanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
P. acnes, serum trigliseridlerini organizma tarafından büyüme substratı olarak kullanılan gliserole ve pro-inflamatuar, komedojenik özelliklere sahip serbest yağ asitlerine hidrolize eden bir ekstraselüler lipaz üretir. Hidroalkolik taşıyıcıda topikal %1 klindamisin hidroklorür hidratın etkisini, tek başına taşıyıcının etkisine kıyasla incelemek üzere çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. On dört hasta, sekiz hafta boyunca günde iki kez klindamisin veya tek başına taşıyıcı uygulamıştır. İki haftada bir serbest yağ asidi yüzey lipid yüzdeleri, kantitatif bakteri sayıları ve klinik yanıt değerlendirilmiştir. Taşıyıcı uygulanan grupta değil ancak klindamisin uygulanan grupta, yüzey lipidlerindeki serbest yağ asitlerinin yüzdelerinde anlamlı bir azalma (%88) görülmüştür. Deri yüzeyindeki serbest yağ asitleri, akne vulgaris olan 9 hastaya (ortalama yaş 22.3) bir hidroalkolik bazda klindamisin uygulanması ardından yaklaşık %14'ten %2'ye azalmıştır. Yüzey mikroflorasında anlamlı değişim olmamıştır. Tedavinin kısa süreli olmasına karşın tedavi uygulanan dokuz hastadan üçünde objektif klinik iyileşme görülürken plasebo uygulanan hastalarda görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:
Topikal olarak uygulandığında klindamisinin deri tarafından az miktarda emildiği gösterilmiştir.

Dağılım:
Akne hastalarında komedonlarda klindamisin konsantrasyonları gösterilmiştir. Klindamisin topikal solüsyonun 4 hafta süreyle uygulanmasından sonra ekstrakte edilen komedonlarda ortalama (± SS) klindamisin konsantrasyonu 0,60 ± 0,11 mcg / mg olarak belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:
Yeterli veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
Bir izopropil alkol ve su çözeltisi içinde mL başına 10 mg klindamisine eşdeğer konsantrasyonda klindamisin fosfatın çoklu topikal uygulamalarını takiben, serumdaçok düşük seviyelerde klindamisin bulunmuştur (0 - 3 ng/mL) ve dozun %0,2'sinden daha azının idrarda klindamisin olarak geri kazanıldığı tespit edilmiştir

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik popülasyon: Topikal klindamisin ile yapılan klinik çalışmalar, 65 yaş ve üzeri hastaların genç hastalardan daha farklı yanıt verip vermediklerini saptamak için yeterli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi
Sıçanlarda, oral yolla günde 300 mg/kg'a kadar çıkan dozlarda (mg/m^2 ye göre insanlar için olan dozun 72 katı) yapılan fertilite çalışmalarında, fertilite ve çiftleşme yeteneği üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebelik
Sıçanlardaki oral embriyo-fetal gelişim çalışmalarında ve tavşan ile sıçanlarda yapılan subkutanöz embriyo-fetal gelişim maternal toksisite oluşturan dozlarda embriyo-fetal toksisite gözlenmiştir. Sıçanlar, hasta insan dozunun yaklaşık 3.000 katına maruz bırakıldığında anne ölümü meydana gelmiştir. Tavşanlar, hasta insan dozunun yaklaşık 400 katına maruz bırakıldığında kürtaj da dahil olmak üzere anne toksisitesi meydana gelmiştir. Tavşanlarda, hasta insan dozunu 1.000 katına maruziyet durumunda, implantasyon sonrası kayıp ve viyabilitede azalma dahil olmak üzere embriyo-fetal toksisite ortaya çıkmıştır.

Karsinojenite
Klindamisinin 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen Glikol
İzopropil alkol

Sodyum Hidroksit
Hidroklorik asit
Saf su

6.2. Geçimsizlikler
Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Beyaz süngerli, beyaz polipropilen vidalı kapaklı, dış yüzü PVC kaplı tip III flint 30 mL cam şişede kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARGİS İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Yenimahalle/ANKARA
Tel: 0 312 255 54 74
Fax: 0 312 255 54 42

8. RUHSAT NUMARASI

2026/419

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ