

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine CF 300 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat clindamycinehydrochloride overeenkomend met 300 mg clindamycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 228,57 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Poederblauwe capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige infecties veroorzaakt door voor clindamycine gevoelige micro-organismen, met name bij terugkerende infecties die niet reageren op eerstelijns antibiotica en als alternatieve behandeling bij patiënten met een allergie voor penicilline die infecties hebben die zijn veroorzaakt door Gram-positieve aerobe bacteriën. Het is ook geïndiceerd bij ernstige infecties veroorzaakt door voor clindamycine gevoelige anaerobe pathogenen (zie rubriek 5.1).

- Pneumonie
- Chronische sinusitis veroorzaakt door anaerobe bacteriën
- Tonsillitis
- Infecties van de huid en weke delen
- Infecties van bot en gewrichten, zoals osteomyelitis en septische artritis
- Infecties van het bekken en genitaliën bij de vrouw zoals endometritis, cellulitis van het bekken, perivaginale infecties, tubo-ovariële abcessen en salpingitis. Dient te worden behandeld in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën.
- Intra-abdominale infecties, inclusief peritonitis en abdominaal abces. Dient te worden behandeld in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën

Zoals voor alle antibiotica geldt dienen bij ernstige infecties in vitro gevoeligheidstesten te worden uitgevoerd. Er dient aandacht te worden besteed aan de richtlijnen over correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Volwassenen, adolescenten ouder dan 12 jaar en ouderen:

De gebruikelijke dosering is 150 – 450 mg elke 6 uur afhankelijk van de ernst van de infectie. Voor doseringen lager dan 300 mg zijn andere presentaties van clindamycine beschikbaar.

Dosering bij ouderen

Verlaging van de dosering van clindamycine kan vereist zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie vanwege verlenging van de serumhalfwaardetijd van dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2) Dit is met name belangrijk bij parenterale dosering.

Pediatrische patiënten (ouder dan 1 maand)

De gebruikelijke dagelijkse dosering is 12 – 24 mg/kg verdeeld over 4 doses.

Clindamycine CF 300 mg is niet geschikt voor kinderen die de capsules niet in zijn geheel kunnen doorslikken. Het gebruik van hele capsules is mogelijk niet geschikt om de exacte mg/kg-doses te geven die nodig zijn voor de behandeling van kinderen.

Clindamycine dient te worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas. De totale dagelijkse dosis mag de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen niet overschrijden.

Dosering bij gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering van clindamycine niet nodig.

Zoals bij alle antibiotica worden de dosis en wijze van toediening bepaald door de ernst en gevoeligheid van het veroorzakende organisme(n) en de conditie van de patiënt. Bij ernstige infecties dienen in vitro gevoeligheidstests te worden uitgevoerd. Er zijn alternatieve formuleringen van clindamycine beschikbaar voor de behandeling van kinderen voor wie de capsules niet geschikt zijn of voor doses die niet kunnen worden bereikt met deze farmaceutische vorm. In geval van een ernstige klinische status wordt parenterale therapie geprefereerd boven orale therapie.

Let op: In geval van bèta-hemolytische streptokokken infecties dient de behandeling met clindamycine tenminste 10 dagen te worden voortgezet om de kans op latere reumatische koorts of glomerulonefritis te verminderen.

De behandelingsduur is afhankelijk van de klinische respons van de patiënt. Echter, vanwege het risico op ernstige verstoring van de fecale flora en de gevolgen daarvan (zie rubriek 4.4) dient de behandeling minimaal te blijven. Indien verlengde behandeling als onvermijdbaar wordt beschouwd, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Orale capsules dienen niet te worden gedeeld en dienen te worden ingenomen met een glas water in een rechtopstaande positie.

De mate van absorptie van de capsules wordt niet waarneembaar beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor clindamycine, lincomycine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Bij patiënten die clindamycine toegediend hebben gekregen, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld waaronder ernstige huidreacties zoals geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

symptomen (DRESS), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN, syndroom van Lyell) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Indien er een overgevoeligheidsreactie of een ernstige huidreactie optreedt, dient de behandeling met clindamycine gestopt te worden en een adequate behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Gebruik bij patiënten met atopisch syndroom

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Clindamycine CF 300 mg bij atopische personen, bijvoorbeeld astma en allergie.

Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile*

Clindamycine mag alleen voor de behandeling van ernstige infecties gebruikt worden. Tevens moet het mogelijke voordeel van het gebruik van clindamycine opwegen tegen het risico van door het gebruik van antibiotica optredende diarree of colitis, die kan uitgroeien tot een pseudomembraneuze colitis, peritonitis, shock, toxisch megacolon en overlijden.

Onderzoeken laten zien dat (een) toxine(s) geproduceerd door *Clostridia* (in het bijzonder *Clostridium difficile*) de voornaamste oorzaak is (zijn) van colitis. Deze onderzoeken duiden er eveneens op dat deze toxigene *Clostridium*-bacterie *in vitro* doorgaans gevoelig is voor vancomycine. Waargenomen is dat wanneer 125–500 mg vancomycine viermaal daags oraal wordt toegediend, de toxine snel uit fecesmonsters verdwijnt en de diarree tegelijkertijd verdwijnt.

De behandeling met antibacteriële middelen die de normale darmflora van het colon beïnvloeden, kunnen leiden tot een overgroei met *Clostridium difficile*. Dit is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine. *Clostridium difficile* produceert toxine A en B die bijdragen aan het ontwikkelen van *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD). Dit is de primaire oorzaak van “antibiotica-geassocieerde colitis”.

Het is belangrijk om de diagnose CDAD te overwegen bij patiënten die na toediening van antibiotica diarree ontwikkelen. Dit kan leiden tot colitis en pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8) met verschijnselen die variëren van lichte tot fatale colitis. Wanneer antibioticageassocieerde colitis wordt vermoed of is vastgesteld, dan moet de behandeling met antibacteriële middelen zoals clindamycine worden gestaakt. Er moet dan direct een ondersteunende behandeling worden gestart. Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Pseudomembraneuze colitis kan zich ontwikkelen gedurende de behandeling met clindamycine of twee tot drie weken na de behandeling. Bij oudere patiënten of patiënten die verzwakt zijn neemt de mogelijkheid toe dat deze intestinale complicaties ernstiger en levensbedreigender kunnen worden. De diagnose ervan gebeurt normaal op basis van de herkenning van de klinische symptomen, maar kan onderbouwd worden door het endoscopisch aantonen van pseudomembraneuze colitis. Het op kweek zetten van de ontlasting voor onderzoek naar *Clostridium difficile* en/of bepaling van het toxine van *Clostridium difficile* kan behulpzaam zijn voor de diagnose.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clindamycine aan patiënten met een voorgeschiedenis van aandoeningen van het maag-darmstelsel met name colitis. Als diarree of colitis optreedt tijdens de behandeling dient clindamycine onmiddellijk gestopt te worden en geschikte diagnostische en therapeutische maatregelen dienen genomen te worden. Men dient er zich bewust van te zijn dat het optreden van deze intestinale complicaties van een behandeling met clindamycine vertraagd kunnen zijn tot verschillende weken nadat de behandeling beëindigd is. De meest voorkomende oorzaak is een overgroei van toxine producerend *Clostridium difficile* door een verstoring van de darmflora door clindamycine. Clindamycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met diarree of inflammatoire darmziekte.

Lever- en nierfunctietests tijdens langdurige therapie

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Bij langdurige behandeling moeten lever- en nierfunctie en bloedbeeld worden gecontroleerd. Dergelijke monitoring wordt ook aanbevolen bij pasgeborenen en zeer jonge kinderen. Veiligheid en passende dosering bij kinderen jonger dan één maand zijn niet vastgesteld.

Acuut nierletsel, waaronder acuut nierfalen, is zelden gemeld. Bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken, moet worden overwogen de nierfunctie te controleren (zie rubriek 4.8).

Lever- en nierinsufficiëntie: Bij ernstig verminderde werking van de nieren kunnen de maximale plasmawaarden tot drie maal hoger zijn dan normaal en de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd. Verminderde dosis en/of verlengde doseringsintervallen dienen te worden overwogen. Bij matig tot ernstig verminderde werking van de lever zijn de piekplasmawaarden van clindamycine hoger dan normaal en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Verminderde dosis en/of verlengde dosisintervallen dienen te worden overwogen.

Clindamycine serumwaarden dienen te worden bepaald. Periodieke lever- en nierfunctietests en hematologische tests dienen te worden uitgevoerd tijdens langdurige therapie.

Niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van clindamycine kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, vooral van gisten. Langdurige toediening van een antibioticum kan resulteren in superinfectie als gevolg van micro-organismen die resistent zijn tegen het antibioticum.

Diffusie in hersenvocht

Clindamycine passeert de bloed-hersenbarrière niet. Daarom dient clindamycine niet gebruikt te worden bij complicaties waaronder meningitis.

Kruisresistentie

Er moet ook aandacht worden besteed aan de mogelijkheid van kruisresistentie tegen macroliden en lincosamiden voor sommige individuele bacteriële stammen (zie rubriek 5.1).

Clindamycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met acute virale infecties van de luchtwegen. Clindamycine dient te worden voorbehouden voor ernstige infecties, waarbij minder toxische antibiotica als niet geschikt worden beschouwd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is aangetoond dat wanneer clindamycine per injectie wordt toegediend het neuromusculair blokkerende eigenschappen heeft die de werking van andere neuromusculaire blokkers kan versterken. Het dient daarom voorzichtig te worden gebruikt door patiënten die met deze middelen worden behandeld.

In vitro werd antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erytromycine en hieraan chemisch verwante macroliden. Vanwege een mogelijke klinische betekenis mogen beide middelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Clindamycine dient niet tegelijk met erytromycine te worden voorgeschreven.

Vitamine K antagonisten

Er is een toename in waarde uit coagulatie testen (PT/INR) en/of bloedingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met clindamycine in combinatie met vitamine K antagonisten (bijv. warfarine,

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

acenocoumarol en fluindion). Coagulatie testen dienen derhalve regelmatig uitgevoerd te worden bij patiënten die worden behandeld met vitamine K antagonisten.

Gelijktijdige toediening van clindamycine met CYP3A4 en CYP3A5-remmers

Clindamycine wordt voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 gemetaboliseerd tot de belangrijkste metaboliet clindamycinesulfoxide en de minder belangrijke metaboliet N-desmethylclindamycine. Remmers van CYP3A4 en CYP3A5 kunnen de klaring van clindamycine derhalve verlagen en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de klaring van clindamycine verhogen. Controleer bij aanwezigheid van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, op verminderde effectiviteit.

In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat clindamycine CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP2D6 niet remt en CYP3A4 slechts matig remt. Klinisch belangrijke interacties tussen clindamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd, zijn daarom onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Orale en subcutane reproductie-toxiciteitsstudies met clindamycine bij ratten en konijnen lieten geen verminderde fertiliteit of foetotoxiciteit zien, met uitzondering van doses die leidden tot maternale toxiciteit. Reproductiestudies bij dieren zijn niet altijd voorspellend voor de respons bij mensen.

Clindamycine passeert bij mensen de placenta. Na meerdere doses waren de concentraties in het vruchtwater ongeveer 30% van de maternale bloedconcentratie.

In klinisch onderzoek bij zwangere vrouwen werd de systemische toediening van clindamycine tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een verhoogde frequentie van congenitale abnormaliteiten. Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Clindamycine CF 300 mg dient alleen gebruikt te worden indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Clindamycine wordt uitgescheiden in de moedermelk na systemisch gebruik (zie rubriek 5.2) en kan ongewenste effecten hebben op de darmflora van met moedermelk gevoede zuigelingen gerelateerd aan blootstelling in het maag-darmkanaal.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met clindamycine moet worden gestaakt of dat deze niet moet worden gestart, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten die oraal behandeld werden met clindamycine liet geen effect zien op de vruchtbaarheid en het paargedrag.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clindamycine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen zijn ervaren door ongeveer 8% van de patiënten, voornamelijk als diarree.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Bijwerkingen gemeld in klinische studies en post-marketing toezicht ervaringen staan gerangschikt op orgaanklasse en frequentie in onderstaande tabel.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pseudo-membra-neuze colitis **				<i>Clostridium difficile</i> colitis*, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen						Agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, eosinofilie,
Immuunsysteem-aandoeningen						Anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Zenuwstelsel-aandoeningen						Dysgeusie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree, buikpijn,	Braken, misselijkheid			Oesofageale ulcera** en oesofagitis*†
Lever- en galaandoeningen						Geelzucht*

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Huid- en onderhuid-aandoeningen			Maculo-papulaire uitslag, urticaria,			Toxische epidermale necrolyse (TEN)*, Steven-Johnson syndroom, (SJS)*, geneesmiddel- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*, angio-oedeem*, dermatitis exfoliativa*, erythema multiforme*, pruritus, morbilliforme uitslag*
Nier- en urineweg-aandoeningen						Acuut nierletsel#
Onderzoeken		Abnormale lever-functietest				

* Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd uit postmarketingervaring

‡ Bijwerkingen die alleen van toepassing zijn op orale formuleringen.

Zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken en diarree.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

In geval van overdosering die heeft geleid tot bijwerkingen, dient de behandeling te worden gestaakt en de gebruikelijke behandeling bij noodgevallen te worden toegepast, inclusief corticosteroiden, adrenaline en antihistaminica.

De biologische serumhalfwaardetijd van clindamycine is 2,4 uur. Clindamycine kan niet gemakkelijk uit het bloed worden verwijderd door haemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, lincosamiden, ATC code: J01FF01

Werkingsmechanisme

Clindamycine is een lincosamide-antibioticum met een voornamelijk bacteriostatische werking tegen Gram-positieve aerobe bacteriën en een breed spectrum van anaerobe bacteriën. Lincosamiden als clindamycine binden aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom net zoals macroliden als erytromycine en remmen de vroege stadia van de eiwitsynthese. Clindamycine heeft een hoofdzakelijk bacteriostatische werking, maar in hoge concentraties kan het een trage bactericide werking hebben tegen gevoelige micro-organismen.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen clindamycine kan het gevolg zijn van de volgende mechanismen:

Resistentie tegen stafylokokken en streptokokken is vaak gebaseerd op methylgroepen die in toenemende mate aan 23S rRNA binden (zogenaamde constitutieve MLS_B-resistentie), waarbij de bindingsaffiniteit van clindamycine aan het ribosoom aanzienlijk verminderd is.

Minder vaak voorkomende resistentiemechanismen zijn modificatie van het antibioticum en actieve efflux. Stammen met constitutieve MLS_B -resistentie vertonen een volledige kruisresistentie van clindamycine met lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) evenals streptogramine B.

Er is kruisresistentie van pathogenen tegen clindamycine en lincomycine.

De meeste methicillineresistente *S. aureus* (MRSA) vertonen de resistentie van het constitutieve MLS_B -type en zijn daarom resistent tegen clindamycine. Infecties veroorzaakt door macrolideresistente stafylokokken dienen niet met clindamycine behandeld te worden, ook niet wanneer in vitro gevoeligheid aangetoond is, omdat een behandeling kan leiden tot selectie van mutanten met constitutieve MLS_B -resistentie.

Breekpunten

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd verschillen en lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is. In het bijzonder bij ernstige infecties of niet aanslaan van de behandeling wordt microbiologische diagnose met controle van het pathogeen en zijn gevoeligheid voor clindamycine aanbevolen.

Resistentie wordt gewoonlijk gedefinieerd aan de hand van interpretatiecriteria voor de gevoeligheid (breekpunten) die zijn vastgesteld door het Europees Commissie voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST) voor systemisch toegediende antibiotica.

De breekpunten van de Europese Commissie voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST) worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

hieronder weergegeven:

Tabel 1 EUCAST breekpunten voor clindamycine (2022-01-02, v12.0)

Organismen	MIC breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Bacillus spp. except B. anthracis</i>	1	≥1
<i>Bacteroides spp.</i>	(4) ¹	(4) ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25	0,25
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25	0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,25	0,25
<i>Prevotella spp.</i>	0,25	0,25
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Viridans group streptococci</i>	0,5	0,5

De nieuwste interpretatieve criteria voor gevoeligheidstesten die zijn goedgekeurd door de CHMP/CMDh staan vermeld op de EMA-website; beschikbaar op de volgende URL:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmacokinetische/farmacodynamische effecten

De werkzaamheid is gerelateerd aan de verhouding van de oppervlakte van de concentratie-tijd curve van niet-gebonden antibiotica tot de MIC voor het pathogeen ($fAUC/MIC$).

Gevoeligheid

Clindamycine heeft een aangetoonde *in vitro* werking tegen isolaten van de volgende organismen:

Aerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- *Staphylococcus aureus* (methicilline-gevoelige isolaten)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (methicilline-gevoelige isolaten)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicilline-gevoelige isolaten)
- Bèta-hemolytische streptokokken groepen A, B, C en G
- Viridans-streptokokken groep
- *Corynebacterium spp.*

Gram-negatieve bacteriën

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- *Actinomyces spp.*
- *Clostridium spp.* (behalve *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium) spp.*
- *Peptococcus spp.*
- *Peptostreptococcus spp.* (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Gram-negatieve bacteriën

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- *Staphylococcus aureus* (methicilline-resistente isolaten)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (uitgezonderd methicilline-resistente isolaten)
- *Streptococcus pneumoniae* (uitgezonderd penicilline-gevoelige isolaten)

Gram-negatieve bacteriën

- *Moraxella catarrhalis*

Anaerobe bacteriën

Gram-negatieve bacteriën

- *Bacteroides fragilis*

Intrinsiek resistente micro-organismen

Aerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- Coagulase-negatieve stafylokokken (methicilline-resistente isolaten)
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Gram-negatieve bacteriën

- *Haemophilus influenzae*

Anaerobe bacteriën

- *Clostridium difficile*

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Uit onderzoeken van de serumspiegels met een orale dosis van 150 mg clindamycine bij 24 gezonde volwassen vrijwilligers bleek dat clindamycine na orale toediening snel werd geabsorbeerd. Binnen 45 minuten werd een gemiddelde piekserumspiegel van 2,5 mcg/ml bereikt: serumspiegels bedroegen gemiddeld 1,51 mcg/ml na 3 uur en 0,70 mcg/ml na 6 uur. Een orale dosis wordt vrijwel volledig (90%) geabsorbeerd en de gelijktijdige inname van voedsel heeft geen merkbare invloed op de serumconcentraties; de serumspiegels waren van persoon tot persoon en van dosis tot dosis gelijk en voorspelbaar. Onderzoeken van serumspiegels van meerdere doses clindamycine gedurende maximaal 14 dagen duiden niet op ophoping of op veranderde metabolisatie van het geneesmiddel. De serumhalfwaardetijd van clindamycine is licht verhoogd bij patiënten met een duidelijk verminderde

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

nierfunctie. Clindamycine wordt niet effectief uit het serum verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse. De serumspiegels van clindamycine stegen lineair met de hoogte van de dosis. Serumspiegels waren hoger dan de MIC (minimale remmende concentraties) voor de meeste geïndiceerde organismen gedurende ten minste zes uur na toediening van de doorgaans aanbevolen doses. Ongeveer 90% van een dosis clindamycinehydrochloride wordt geabsorbeerd vanuit het maagdarmlkanaal. Plasmaconcentraties van 2 tot 3 mg/l worden bereikt binnen een uur na een dosis van 150 mg clindamycine. De mate van absorptie wordt niet significant verminderd door de aanwezigheid van voedsel in de maag, maar de absorptiesnelheid kan afgenomen zijn.

Distributie

Clindamycine wordt uitgebreid gedistribueerd over de meeste lichaamsvloeistoffen en weefsels inclusief botten, maar bereikt de cerebrospinale vloeistof niet in significante concentraties. Het diffundeert via de placenta in de foetale circulatie en komt in de moedermelk terecht. Concentraties in de moedermelk zijn gemiddeld tot 3,8 µg/ml kort na een IV-dosis van 600 mg, en daalden tot ongeveer 1 µg/ml na ongeveer 2 uur. De C_{max} na orale dosering is niet bekend, maar melkniveaus tot 1,2 µg/ml zijn gemiddeld na een orale dosis van 150 mg. In gal komen hoge concentraties voor. Het hoopt zich op in leukocyten en macrofagen. Ongeveer 40-90% van clindamycine in de circulatie is gebonden aan plasma-eiwitten. Het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 1,1 l/kg.

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken met microsomen uit de lever en de darmen van de mens hebben uitgewezen dat clindamycine voornamelijk geoxideerd wordt door CYP3A4, met een geringe bijdrage van CYP3A5, waarbij clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine, worden gevormd. De gemiddelde biologische halfwaardetijd is 2,4 uur.

Clindamycine wordt, voornamelijk in de lever, omgezet in de actieve N-desmethyl en sulfoxide metabolieten en een aantal inactieve metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd is 2 – 3 uur, hoewel deze verlengd kan zijn bij pasgeborenen, met name wanneer deze prematuur zijn, en bij patiënten met matige tot ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Ongeveer 10% van de stof wordt uitgescheiden in de urine in zijn actieve vorm en ongeveer 4% wordt uitgescheiden in de ontlasting; de rest wordt uitgescheiden als inactieve metabolieten. Clindamycine wordt niet effectief uit het bloed verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Eliminatie

Ongeveer 10% van de biologische activiteit wordt uitgescheiden in de urine en 3,6% in de ontlasting; de rest wordt uitgescheiden als biologisch inactieve metabolieten. Doses tot 2 gram clindamycine per dag gedurende 14 dagen werden goed verdragen door gezonde vrijwilligers, met de kanttekening dat de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen met de hogere doses hoger is. In cerebrospinaal vocht werden geen clindamycinespiegels van betekenis bereikt, ook niet in geval van meningitis.

Farmacokinetische onderzoeken bij oudere vrijwilligers (61–79 jaar) en jongere volwassenen (18–39 jaar) duiden erop dat leeftijd alleen geen invloed heeft op de farmacokinetiek van clindamycine (klaring, eliminatiehalfwaardetijd, distributievolume en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve in serum) na i.v. toediening van clindamycinefosfaat. Na orale toediening van clindamycine neemt de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen toe tot ongeveer 4,0 uur (spreiding 3,4–5,1 uur) vergeleken met 3,2 uur (spreiding 2,1–4,2 uur) bij jongere volwassenen. De mate van absorptie verschilt tussen leeftijdsgroepen echter niet en aanpassing van de dosering is bij ouderen met een normale leverfunctie en (voor de leeftijd gecorrigeerde) nierfunctie niet nodig.

Bijzonderheden bij patiënten

Ouderen:

De halfwaardetijd, verdelingsvolume, klaring en mate van absorptie na toediening van clindamycine veranderen niet bij een hogere leeftijd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Bij patiënten met verminderde nierfunctie:

Bij de aanwezigheid van nierziekten is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd; een vermindering in dosering is echter niet nodig in geval van een milde tot matige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie is de halfwaardetijd verlengd, maar wanneer de dosis om de 8 uur gegeven werd, is nauwelijks accumulatie waargenomen.

Dosisvermindering is gewoonlijk niet noodzakelijk bij patiënten met verminderde leverfunctie.

Obese pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar en obese jongvolwassenen van 18 tot 20 jaar:

Een analyse van farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten (2 tot 18 jaar) en jongvolwassenen (18 tot 20 jaar) heeft aangetoond dat de klaring en het distributievolume van clindamycine, genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht, vergelijkbaar zijn tussen obese en niet-obese patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen aanwijzingen van teratogene effecten bij het dier noch, tot op heden, bij de mens.

Carcinogeniteit

Er zijn geen langdurige dieronderzoeken naar de carcinogene activiteit van clindamycine uitgevoerd.

Mutageniteit

Tot de testen voor gentoxiciteit die uitgevoerd werden behoorden een micronucleus test bij de rat en een Ames Salmonella reversie test. Beide testen waren negatief.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij de rat tot een orale dosis van 300 mg/kg/dag (ongeveer 1,1 maal de hoogste aanbevolen dosering bij de mens op mg/m² basis) gaven geen effecten op de vruchtbaarheid of vermogen tot paring.

In dieronderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten met de orale toedieningsvorm en dieronderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen met de subcutane toedieningsvorm werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen, behalve in doses die leidden tot maternale toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E470b)
Talk (E553b)

Capsulewand

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Patentblauw V (E131)

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Clindamycine CF 300 mg , capsules	RVG 108229	
Clindamycine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen gemaakt van PVC/PE/PVDC aluminium folie.
Verpakkingsgrootten: 4, 8, 16, 20, 24, 30, 32, 40 en 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clindamycine CF 300 mg, capsules

RVG 108229

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2011

Datum van verlenging van de vergunning: 15 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 5.1 en 5.2: 23 juni 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2023	Authorisation	Disk: JW100631	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------