SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine Added Pharma 300 mg oplossing voor infusie
Clindamycine Added Pharma 600 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clindamycine Added Pharma 300 mg oplossing voor infusie
Elke ml oplossing bevat clindamycinefosfaat equivalent aan 6 mg clindamycine.
Een zak van 50 ml oplossing bevat 300 mg clindamycine.

Clindamycine Added Pharma 600 mg oplossing voor infusie
Elke ml oplossing bevat clindamycinefosfaat equivalent aan 12 mg clindamycine.
Een zak van 50 ml oplossing bevat 600 mg clindamycine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke zak van 50 ml oplossing bevat 5,674 mg natrium (0,247 mmol) en 2,5 g glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Dit geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

pH = 5.5 – 7.0

Osmolaliteit:
Clindamycine Added Pharma 300 mg oplossing voor infusie = 268 tot 308 mosmol/kg
Clindamycine Added Pharma 600 mg oplossing voor infusie = 299 tot 339 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande ernstige infecties, veroorzaakt door gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1) bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

Bij aerobe infecties vormt clindamycine een alternatieve behandeling als andere antibacteriële middelen niet werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (bijv. in het geval van allergieën voor penicillines). Bij anaerobe infecties kan een behandeling met clindamycine als middel van eerste keus worden overwogen.

- Infecties van bot en gewrichten
- Chronische sinusitis veroorzaakt door anaerobe micro-organismen
- Ondersteluchtweginfecties, zoals:
    - aspiratiepneumonie, longabces, necrotiserende pneumonie en empyeem. Wanneer een polymicrobiële longinfectie wordt vermoed, dient clindamycine te worden gecombineerd met een middel met adequate activiteit tegen gramnegatieve bacteriën om mogelijk aanwezige gramnegatieve bacteriën te bestrijden.
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties, zoals peritonitis en abdominaal abces, waarbij behandeling van eerste keuze bestaat uit clindamycine in combinatie met een antibioticum met hoge activiteit tegen aerobe gram-negatieve bacteriën.
- Bekkeninfecties en gynaecologische infecties, zoals bekkenontsteking (PID; pelvic inflammatory disease), endometritis, perivaginale infecties, tubo-ovarieel abces, salpingitis en pelvicellulitis (pelvic cellulitis), wanneer gelijktijdig toegediend met een ander antibioticum met hoge activiteit tegen aerobe gramnegatieve bacteriën
- Infecties van huid en weke delen.

Officiële richtlijnen voor verantwoord antibioticagebruik dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Clindamycine oplossing voor infusie is een injecteerbare oplossing die niet verder verdund hoeft te worden.
De dosering en wijze van toediening dienen te worden bepaald door de ernst van de infectie, de toestand van de patiënt en de gevoeligheid van het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakt.

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Ernstige infecties (zoals intra-abdominale infecties, bekkeninfecties bij de vrouw)
1800 – 2700 mg clindamycine per dag, toegediend in twee of drie gelijke doses, doorgaans in combinatie met een antibioticum met hoge activiteit tegen aerobe gramnegatieve bacteriën.
Bij zeer ernstige intra-abdominale infecties zijn doseringen tot 4800 mg/dag toegediend.

Minder gecompliceerde infecties
1200 – 1800 mg clindamycine per dag, toegediend in twee, drie of vier gelijke doses.

In de regel bedraagt de maximale dagdosering voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder 2700 mg clindamycine in 2 of 3 gelijke doses.

Pediatrische patiënten
Clindamycine Added Pharma is ontwikkeld als een gebruiksklare oplossing voor infusie in zakken van 50 ml en is niet geschikt voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Het wordt daarom aanbevolen om voor dosering bij pediatrische patiënten, clindamycine 150 mg/ml oplossing voor injectie in ampullen te gebruiken.

Oudere patiënten
De halfwaardetijd, het verdelingsvolume en de klaring, en de mate van absorptie na toediening van clindamycinefosfaat veranderen niet met een toenemende leeftijd. Analyse van gegevens uit klinische onderzoeken heeft geen leeftijdsgebonden toename van de toxiciteit aan het licht gebracht. De

doseringsvereisten bij oudere patiënten mogen daardoor niet alleen door de leeftijd worden beïnvloed. Zie rubriek 4.4 voor andere factoren die in overweging moeten worden genomen.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de eliminatiehalfwaardetijd van clindamycine verlengd. Verlaging van de dosering is over het algemeen niet noodzakelijk als Clindamycine Added Pharma elke 8 uur wordt toegediend. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet de plasmaconcentratie van clindamycine echter worden gecontroleerd.

Afhankelijk van de uitslag kan verlaging van de dosis of verlenging van het dosisinterval noodzakelijk blijken.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij een nieraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd van clindamycine verlengd. Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie hoeft echter de dosering niet te worden verlaagd. Desondanks moet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of anurie de plasmaconcentratie worden gecontroleerd. Afhankelijk van de resultaten daarvan, kan dit een dosisverlaging of een langer doseringsinterval van 8 of zelfs 12 uur noodzakelijk maken.

Dosering bij hemodialyse
Clindamycine kan niet via hemodialyse worden verwijderd. Daarom is het niet noodzakelijk om voor of na hemodialyse een aanvullende dosis toe te dienen.

Behandeling van infecties veroorzaakt door bèta-hemolytische streptokokken
Behandeling van infecties veroorzaakt door bèta-hemolytische streptokokken moet ten minste 10 dagen worden voortgezet om complicaties als acuut reuma of glomerulonefritis te voorkomen.

Wijze van toediening
Voor intraveneuze infusie.
Clindamycine Added Pharma wordt toegediend via intraveneuze infusie met een looptijd van ten minste 10-60 minuten. De concentratie van de clindamycineoplossing voor infusie komt overeen met 6 mg/ml (Clindamycine Added Pharma 300 mg) of 12 mg/ml (Clindamycine Added Pharma 600 mg).

Voorafgaand aan gebruik, moet het geneesmiddel visueel worden geïnspecteerd. Gebruik het middel niet als er deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing sterk verkleurd is. Gebruik alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor lincomycine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Clindamycine mag alleen worden gebruikt bij de behandeling van ernstige of levensbedreigende infecties.

Colitis
Wanneer het gebruik van het middel wordt overwogen, dient de arts het type infectie en het mogelijke risico van de diarree die kan optreden mee te wegen, aangezien er melding is gemaakt van gevallen van colitis tijdens, of zelfs twee tot drie weken na, toediening van clindamycine. De aandoening kent

vaak een ernstiger beloop bij oudere of verzwakte patiënten.

Bij gebruik van vrijwel alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine, is melding gemaakt van gevallen van *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD). CDAD varieert van lichte diarree tot colitis met dodelijke afloop. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon, wat leidt tot *Clostridium difficile*-overgroei.
Clostridium difficile produceert toxinen A en B, die een rol spelen bij het ontstaan van CDAD en een belangrijke oorzaak zijn van colitis na gebruik van antibiotica.

Hypervirulente stammen van *Clostridium difficile* worden in verband gebracht met verhoogde morbiditeit en mortaliteit, aangezien dergelijke infecties mogelijk niet reageren op antibioticumtherapie en colectomie vereisen.

Het is belangrijk om CDAD op te nemen in de differentiële diagnose bij patiënten die zich presenteren met diarree na toediening van antibacteriële middelen. Dit kan mogelijk verergeren tot colitis, waaronder pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.8), wat kan variëren van lichte tot fatale colitis. In dit geval moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen, omdat CDAD nog tot twee maanden na afloop van de antibioticumtherapie kan optreden.
Indien antibioticum-geassocieerde diarree- of als antibioticum-geassocieerde colitis wordt vermoed of is bevestigd, moet de lopende antibacteriële behandeling, met inbegrip van clindamycine, onmiddellijk worden gestaakt en moeten passende therapeutische maatregelen worden getroffen.
Darmmotiliteitsremmende middelen zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Overgevoeligheidsreacties
Bij patiënten onder behandeling met clindamycine zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld, waaronder ernstige huidreacties, zoals geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevens-Johnson Syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN, Lyell Syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Als er een overgevoeligheidsreactie of ernstige huidreactie optreedt, moet de therapie met clindamycine worden stopgezet en passende behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Voorzorgen voor gebruik
Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met:
- een lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- verstoringen in de neuromusculaire transmissie (bijv. bij myasthenia gravis, ziekte van Parkinson, enz.) en ook bij een voorgeschiedenis met gastro-intestinale aandoeningen (bijv. eerdere ontsteking van het colon)
- atopie.

Allergie
Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening optreden. In dat geval moet de behandeling met Clindamycine Added Pharma onmiddellijk worden stopgezet en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden genomen.

Onder bepaalde omstandigheden kan clindamycinetherapie een behandelalternatief vormen bij patiënten met een penicillineallergie (penicillineovergevoeligheid). Er zijn geen meldingen van kruisallergie tussen clindamycine en penicilline en, gezien de structurele verschillen tussen de twee stoffen, ligt dit niet in de lijn der verwachting. Het is echter bekend dat, in individuele gevallen, anafylaxie (overgevoeligheid) voor clindamycine is opgetreden bij personen met een bestaande penicillineallergie. Hiermee moet rekening worden gehouden bij een behandelkuur met clindamycine

bij patiënten met een penicillineallergie.

Toediening
Snelle intraveneuze toediening kan een ingrijpend effect op het hart hebben (zie rubriek 4.8) en moet worden vermeden.

Laboratoriumtests
Bij langdurige behandeling (behandeling langer dan 10 dagen) moeten het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Verminderde nier- en/of leverfunctie
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).
Bij patiënten met ernstige nierstoornissen en/of ernstige leveraandoeningen dient clindamycine voorzichtig te worden toegepast en moeten clindamycine-serumspiegels worden bepaald (zie rubriek 4.2).

Resistentie
Langdurige en herhaalde toediening van Clindamycine Added Pharma kan leiden tot een superinfectie en/of kolonisatie met resistente pathogenen, vooral gisten op de huid en slijmvliezen.

Clindamycine Added Pharma mag niet worden gebruikt bij acute virale luchtweginfecties.

Clindamycine Added Pharma is niet geschikt voor de behandeling van meningitis, omdat de concentratie van het antibioticum in de cerebrospinale vloeistof te laag blijft.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en juiste doseringvan clindamycine bij zuigelingen jonger dan één maand zijn niet vastgesteld. Vanwege de formulering van Clindamycine Added Pharma wordt dosering niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Hulpstoffen met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 2,5 g glucose per zak van 50 ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zak van 50 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vitamine K-antagonisten
Er zijn verhoogde bloedstollingswaarden (protrombinetijd (PT)/ international normalized ratio (INR)) en/of bloedingen gemeld bij patiënten onder behandeling met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindione). De uitslag van stollingstesten dient daarom bij patiënten onder behandeling met een vitamine K-antagonist regelmatig te worden gecontroleerd.

Erytromycine
In vitro werd antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erytromycine. Vanwege een mogelijke

klinische betekenis mogen beide middelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Lincomycine
Er bestaat kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine.

Neuromusculairetransmissieblokkers
Het is aangetoond dat clindamycine neuromusculairetransmissieblokkerende eigenschappen heeft die de werking van andere neuromusculairetransmissieblokkers kan versterken. Om die reden moet clindamycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten onder behandeling met dergelijke middelen.

Remmers en inductoren van CYP3A4 en CYP3A5
Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste metaboliet clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. Daarom kunnen remmers van CYP3A4 en CYP3A5 de plasmaconcentraties van clindamycine doen toenemen. Enkele voorbeelden van krachtige CYP3A4 remmers zijn itraconazol, voriconazol, clarithromycine, telitromycine, ritonavir en cobicistat. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van clindamycine met krachtige CYP3A4 remmers. Inductoren van deze enzymen kunnen de klaring van clindamycine doen toenemen, resulterend in daling van de plasmaconcentraties. In een prospectief onderzoek met oraal toegediende clindamycine, waren dalconcentraties van clindamycine met 80% verlaagd indien het samen met rifampicine, een krachtige CYP3A4-inductor, werd toegediend. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verminderde werkzaamheid van de behandeling indien clindamycine samen met krachtige CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, sintjanskruid (*Hypericum perforatum*), carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital, wordt gebruikt.

Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat clindamycine geen remmer is van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP2D6. Daardoor is het niet waarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties zullen optreden tussen clindamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd. Gebaseerd op *in vitro*-data kan oraal toegediende clindamycine intestinale CYP3A4 remmen, maar klinisch relevante effecten van parenteraal toegediende clindamycine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, gemetaboliseerd door CYP3A4, zijn onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Onderzoeken naar reproductietoxiciteit na orale en subcutane toediening bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd voor verminderde vruchtbaarheid of schadelijke effecten op de foetus als gevolg van clindamycine, behalve bij doses die maternale toxiciteit veroorzaken. Reproductieonderzoeken bij dieren zijn niet altijd voorspellend voor de respons bij de mens.

Uit een groot onderzoek bij zwangere vrouwen, waar ongeveer 650 neonaten werden onderzocht die in het eerste trimester van de zwangerschap waren blootgesteld, bleek geen toename van het percentage malformaties. Er zijn echter geen toereikende gegevens met betrekking tot de veiligheid van clindamycine tijdens de zwangerschap.
Clindamycine passeert de placenta. Aangenomen wordt dat in de foetus een therapeutische concentratie bereikt kan worden. Bij toediening tijdens de zwangerschap moet een zorgvuldige risico-batenafweging worden gemaakt.

Borstvoeding
Er is gemeld dat na orale en parenterale toediening, clindamycine bij de mens overgaat in de moedermelk in concentraties variërend van <0,50 tot 3,8 µg/ml. Clindamycine kan ongewenste effecten hebben op de darmflora van met moedermelk gevoede zuigelingen, zoals diarree of bloed in de ontlasting, of huiduitslag. Systemische toediening van clindamycine wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding en er dient een besluit te worden genomen of de borstvoeding gestaakt dient te worden of dat een alternatieve behandelingsoptie moet worden gekozen. Hierbij dienen de voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid van de zuigeling te worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan clindamycine.

Vruchtbaarheid
Uit vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten, die oraal met clindamycine werden behandeld, kwamen geen effecten op de vruchtbaarheid of het vermogen om te paren naar voren. Er zijn geen gegevens over de invloed van clindamycine op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Clindamycine heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen (zoals duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn) kunnen de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en het reactievermogen negatief beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Getabelleerde lijst van de bijwerkingen
De onderstaande tabel toont de bijwerkingen die zijn vastgesteld op basis van ervaring uit klinische studies en postmarketingsurveillance, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequentie van de onderstaande bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie:

Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentieaanduiding staan de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen na toediening van Clindamycine Added Pharma

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak ≥1/10**	**Vaak ≥1/100, <1/10**	**Soms ≥1/1.000, <1/100**	**Zelden ≥1/10.000, <1/1.000**	**Zeer zelden <1/10.000**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen		antibioticumgeassocieerde pseudomembraneuze colitis*#				*Clostridium difficile*-colitis*, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Agranulocytose*, leukopenie*, neutropenie*, trombocytopenie*, eosinofilie	granulocytopenie			
Immuunsysteemaandoeningen				angio-oedeem, zwelling van de gewrichten, geneesmiddelkoorts	anafylactische reactie*#	anafylactoïde reactie*#, anafylactische shock*, overgevoeligheidsreacties*
Zenuwstelselaandoeningen			dysgeusie, neuromusculair transmissieblokkerend effect			Parosmie, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid
Hartaandoeningen			Cardiorespiratoir arrest §			
Bloedvataandoeningen		tromboflebitis	hypotensie §			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree**, buikpijn, braken, misselijkheid	maagpijn**, oesofagitis, ontsteking van het mondslijmvlies				
Lever- en galaandoeningen					voorbijgaande hepatitis met cholestatische icterus	Icterus*

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaandoeningen		maculopapuleus exantheem, morbilliform* exantheem, urticaria	erythema multiforme, pruritus*	toxische epidermale necrolyse (TEN)*#, Stevens-Johnson Syndroom (SJS)*#, Lyell Syndroom, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis*, bulleuze dermatitis*, vaginitis	huiduitslag en blaarvorming (overgevoeligheidsreactie)	geneesmiddel exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					polyartritis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			pijn, abces op de toedieningsplaats			irritatie op de injectieplaats*
Onderzoeken		abnormale leverfunctietest, stijging van transaminasen in serum				
Nier- en urinewegaandoeningen						Acuut nierletsel#

zie rubriek 4.4.

* Bijwerkingen vastgesteld uit post-marketingervaring

** Vaak licht van aard en verdwijnen vaak tijdens of na de stopzetting van de behandeling. Deze bijwerkingen hangen af van de wijze van gebruik en de dosering.

§ Er zijn incidentele gevallen gemeld na te snelle intraveneuze toediening (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

Tot op heden zijn bij overdosering geen symptomen waargenomen. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Clindamycine Added Pharma wordt via de intraveneuze route toegediend. Om die reden is het spoelen van de maag niet zinvol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; macroliden, lincosamiden en streptograminen; lincosamiden, ATC-code: J01FF01.

Werkingsmechanisme
Clindamycine bindt zich aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom, vergelijkbaar met macroliden als erytromycine, en remt daarmee de eiwitsynthese. De werking van clindamycine is voornamelijk bacteriostatisch, ofschoon langdurige blootstelling aan hoge concentraties uiteindelijk bactericide kunnen zijn voor gevoelige stammen.

Farmacodynamische effecten
De werkzaamheid berust in principe op de tijdsduur waarin de concentratie van de werkzame stof boven de minimaal remmende concentratie (MRC) van het pathogene micro-organisme ligt.

Resistentie
Resistentie tegen clindamycine kan via de onderstaande mechanismen optreden:
Resistentie bij stafylokokken en streptokokken is vaak gebaseerd op toenemende binding van methylgroepen aan 23S-rRNA (de zogenoemde constitutieve macrolide-lincosamide-steptogramine-B resistentie (MLSB-resistentie)), waardoor de bindingsaffiniteit van clindamycine aan het ribosoom sterk afneemt.
De meeste meticilline-resistente *S. aureus* (MRSA) vertonen dit type constitutieve MLSB-resistentie en zijn daardoor resistent tegen clindamycine. Infecties veroorzaakt door macrolideresistente stafylokokken mogen niet worden behandeld met clindamycine, ook niet bij aangetoonde *in-vitro* gevoeligheid, omdat therapie aanleiding zou kunnen geven tot een uitselectie van mutanten met constitutieve MLSB-resistentie.
Bij stammen met constitutieve MLSB-resistentie is er sprake van volledige kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) en streptogramine B.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor clindamycine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

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

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie kan voor specifieke species geografisch en met de tijd variëren en het inwinnen van plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is, dat de bruikbaarheid van het agens bij ten minste sommige infecties twijfelachtig is. Vooral bij ernstige infecties of therapiefalen wordt microbiologische diagnostiek aanbevolen met verificatie van de ziekteverwekker en diens gevoeligheid voor clindamycine.
Resistentie wordt doorgaans gedefinieerd met behulp van interpretatiecriteria voor gevoeligheid (breekpunten) die zijn vastgesteld door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) voor systemisch toegediende antibiotica.

Prevalentie van verworven resistentie in Europa op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar uit nationale Duitse resistentiesurveillanceprojecten en -onderzoeken (Z.A.R.S., januari 2017).

Algemeen gevoelige soorten
Aerobe grampositieve micro-organismen
Actinomyces israelii°
Staphylococcus aureus (meticillinegevoelige)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokken van de viridansgroep^ °

Anaerobe micro-organismen
Bacteroides spp.° (excl. *B. fragilis*)
Clostridium perfringens°
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Propionibacterium spp.°
Veillonella spp.°

Overige micro-organismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Gardnerella vaginalis°
Mycoplasma hominis°

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe grampositieve micro-organismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (meticillineresistente)+

Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Aerobe gramnegatieve micro-organismen
Moraxella catarrhalis[$]

Anaerobe micro-organismen
Bacteroides fragilis

Inherent resistente organismen
Aerobe grampositieve micro-organismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Aerobe gramnegatieve micro-organismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobe micro-organismen
Clostridium difficile

Overige micro-organismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

◦ Bij publicatie van de tabellen waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. De primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen veronderstellen gevoeligheid.
[$] Inherente gevoeligheid van de meeste isolaten duidt op intermediaire resistentie.
[+] Vertoont in ten minste één regio een resistentiecijfer hoger dan 50 %.
[^] Collectieve benaming voor een heterogene groep van streptokokkensoorten. Het resistentiecijfer kan variëren naar gelang de aanwezige streptokokkensoort.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Er hoeft alleen onderscheid te worden gemaakt tussen de gebruikte derivaten van clindamycine tot het moment van absorptie en het splitsen van de esters. Naderhand komt clindamycine in het lichaam voor als vrije base (actieve vorm). De esters moeten worden beschouwd als pro-drugs.
Clindamycinefosfaat is een in water oplosbare ester voor parenterale toediening. Na intraveneuze toediening van 300 mg ligt de gemiddelde serumconcentratie na één uur rond de 4 tot 6 µg/ml.

Distributie
De mate waarin clindamycine aan plasma-eiwitten is gebonden, is afhankelijk van de concentratie en ligt binnen het therapeutisch bereik van 40 tot 94%.

Clindamycine verdeelt zich gemakkelijk over de weefsels, passeert de placentabarrière en gaat over

in de moedermelk. Diffusie naar de subarachnoidale ruimte is onvoldoende, zelfs bij ontsteking van de hersenvliezen.
Er worden hoge concentraties bereikt in botweefsel, synovia, pleuravocht, sputum en pus.
De onderstaande percentages van de gelijktijdige serumconcentraties van de werkzame stof zijn gemeld: in botweefsel 40 % (20-75 %), in synovia 50 %, in peritoneaal vocht 50 %, in pleuravocht 50-90 %, in sputum 30-75 % en in pus 30 %.

Biotransformatie
Clindamycine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.
In-vitro-onderzoeken met microsomen uit de lever en darmen van de mens hebben uitgewezen dat clindamycine voornamelijk door CYP3A4, met een geringe bijdrage van CYP3A5 wordt geoxideerd tot clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine.

De serumhalfwaardetijd van clindamycine is ongeveer 3 uur bij volwassenen en ongeveer 2 uur bij kinderen. In geval van nierinsufficiëntie en matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd verlengd.
Sommige metabolieten zijn microbiologisch werkzaam (N-desmethyl en sulfoxide). Geneesmiddelen die werken als enzyminductoren in de lever verkorten de gemiddelde retentietijd van clindamycine in het lichaam.

Eliminatie
Van de totale dosis clindamycine wordt twee derde via de feces- en een derde via de urine uitgescheiden. Minder dan 10 % van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.
Clindamycine kan niet met dialyse worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Symptomen van intoxicatie bij dieren zijn verminderde activiteit en convulsies.
Na herhaalde toediening (intramusculair) van clindamycine aan honden werd een verhoging van de ASAT- en ALAT-waarden gerapporteerd en ook een geringe toename van het levergewicht zonder morfologische veranderingen. Langdurige toediening van clindamycine aan honden veroorzaakte schade aan het maagslijmvlies en de galblaas.
Lokale reacties op de injectieplaats (ontstekingen, bloedingen en weefselschade) werden waargenomen na intramusculaire en subcutane toediening. De concentratie van de toegediende oplossing lag echter ver boven de maximale therapeutische concentratie.

Mutageniteit en carcinogeen potentieel
In vitro en *in vivo* onderzoeken brachten geen mutageen potentieel van clindamycine aan het licht.
Er zijn geen langlopende dieronderzoeken naar het carcinogene potentieel van clindamycine uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit
Onderzoeken met clindamycine bij ratten en muizen leverden geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid of voor embryotoxische/foetotoxische eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucosemonohydraat
Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.
Er is onverenigbaarheid gemeld met:
Ampicillinenatrium, aminofylline, barbituraten, calciumgluconaat, ceftriaxonnatrium, ciprofloxacine, difenylhydantoïne, idarubicinehydrochloride, magnesiumsulfaat, fenytoïnenatrium en ranitidinehydrochloride.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante polyolefine zak van 100 ml, uitgerust met twee polyolefine slangpoorten en een twist-offpoort (samengesteld uit polyolefine-materialen) die 50 ml steriele oplossing bevat.

Verpakkingsgrootten:
10 zakken in een buitenzak van folie
24 zakken in een buitenzak van folie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Direct gebruiken na openen van de zak.
Alle ongebruikte oplossing dient onmiddellijk na het eerste gebruik te worden weggegooid.

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

Added Pharma B.V.
Obrechtstraat 43
5344 AT OSS
Nederland

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

Clindamycine Added Pharma 300 mg oplossing voor infusie - RVG 123223

Clindamycine Added Pharma 600 mg oplossing voor infusie - RVG 123224

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2019

Datum van laatste verlenging: 11 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 20 april 2025