

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine Kalceks 150 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 150 mg clindamycine (als clindamycinefosfaat).

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 300 mg clindamycine (als clindamycinefosfaat).

Elke ampul met 4 ml oplossing bevat 600 mg clindamycine (als clindamycinefosfaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 6,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot vrijwel kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing 5,5 – 7,0

Osmolaliteit tussen de 700 en 830 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine Kalceks 150 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties als gevolg van voor clindamycine gevoelige bacteriën bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Infecties van bot en gewrichten
- Chronische sinusitis die door anaerobe micro-organismen worden veroorzaakt
- Infecties van de onderste luchtwegen
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Infecties van het bekken en de genitaliën bij de vrouw
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen.

Clindamycine Kalceks kan worden gebruikt voor profylaxe bij operaties in geval van allergie voor bètalactamantibiotica.

De officiële richtlijnen omtrent het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en wijze van toediening moeten worden bepaald aan de hand van de ernst van de infectie, de toestand van de patiënt en de gevoeligheid van het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakt. Er moet rekening worden gehouden met lokale richtlijnen.

Dosering

Volwassenen

Intramusculair of intraveneuze toediening: 1.200-2.700 mg/dag verdeeld in 2-4 doses.

De gebruikelijke dosis voor intra-abdominale infecties, bekkeninfecties bij de vrouw of andere ernstige infecties is 2.400-2.700 mg per dag i.v. of i.m., toegediend in 2, 3 of 4 gelijke doses (zonder de maximale aanbevolen enkelvoudige dosis van 1.200 mg i.v. of 600 mg i.m. te overschrijden).

Voor de behandeling van minder ernstige infecties veroorzaakt door meer vatbare micro-organismen die op lagere doses kunnen reageren, bedraagt de dosis 1.200-1.800 mg per dag i.v. of i.m., toegediend in 3 of 4 gelijke doses.

Bij levensbedreigende infecties mag de intraveneuze dosis worden verhoogd tot 4.800 mg/dag.

Profylaxe tijdens operaties

De dosering moet worden bepaald aan de hand van het type en de duur van de chirurgische ingreep. De gebruikelijke dosis bedraagt 600-900 mg om de 4-8 uur tot het einde van de ingreep.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 1 maand tot 12 jaar

20-40 mg/kg per dag i.v. of i.m., toegediend in 3 of 4 gelijke doses (zie rubriek 4.4).

De dosis clindamycine bij kinderen dient te worden gebaseerd op het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas (zie rubriek 5.2). Voor ernstige infecties bij kinderen is de aanbevolen minimale dosis 300 mg/dag, ongeacht het lichaamsgewicht. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen.

Adolescenten van 12 jaar en ouder

Doses voor adolescenten van 12 jaar en ouder dienen overeen te komen met die voor volwassenen, rekening houdend met eventuele dosisaanpassingen op basis van de leverfunctie. Bij adolescenten met ondergewicht wordt het echter afgeraden om tussen de 12 en 18 jaar de maximale dosis van 40 mg/kg/dag te overschrijden. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen.

Zuigelingen jonger dan 1 maand

De veiligheid en werkzaamheid van Clindamycine Kalceks bij zuigelingen jonger dan een maand zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Bij ouderen met een normale lever- en nierfunctie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er treedt echter zelden accumulatie op wanneer clindamycine om de 8 uur wordt toegediend. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dienen de leverfunctie en de vooruitgang van de patiënt te worden gemonitord en controle van de plasmaspiegels van clindamycine wordt aanbevolen, waar mogelijk. Afhankelijk van de resultaten dient de dosis of de toedieningsinterval indien nodig te worden aangepast.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij een lichte tot matige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing echter niet nodig. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dienen de nierfunctie en de vooruitgang van de patiënt te worden gemonitord.

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

Wijze van toediening

Intramusculaire injectie (i.m.) of intraveneus infuus (i.v.).

Voor intramusculaire toediening dient Clindamycine Kalceks onverdund te worden gebruikt.

Intramusculaire toediening van meer dan 600 mg in één keer wordt afgeraden.

Intramusculaire toediening is geïndiceerd wanneer intraveneuze infusie om welke reden dan ook niet mogelijk is.

Voor intraveneuze toediening moet Clindamycine Kalceks vóór i.v. toediening worden verdund en dient te worden ingebracht over een periode van ten minste 10-60 minuten. De concentratie mag niet hoger zijn dan 18 mg clindamycine per ml oplossing en de infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 30 mg/min. **Het mag nooit worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie** (dit kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, zie rubriek 4.8). Intraveneuze infusies van meer dan 1.200 mg in één uur worden afgeraden.

Tabel 1 Gebruikelijke infusiesnelheden

Dosis	Verdunningsmiddel	Concentratie clindamycine	Minimale infusieduur
300 mg	50 ml	6 mg/ml	10 minuten
600 mg	50 ml	12 mg/ml	20 minuten
900 mg	50-100 ml	9 mg/ml tot 18 mg/ml	30 minuten
1.200 mg	100 ml	12 mg/ml	40 minuten

Zie rubriek 6.6 voor geschikte verdunningsmiddelen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening optreden. In dat geval moet de behandeling met clindamycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten de passende spoedeisende maatregelen worden genomen (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Onder bepaalde omstandigheden kan een behandeling met clindamycine een alternatief vormen voor patiënten die allergisch (overgevoelig) zijn voor penicilline. Er zijn geen meldingen geweest van een kruisallergie tussen clindamycine en penicilline en op basis van de structurele verschillen tussen de stoffen wordt die ook niet verwacht. Bij personen met een reeds bestaande allergie voor penicilline was er echter in individuele gevallen wel sprake van anafylaxie (overgevoeligheid) voor clindamycine. Bij patiënten die allergisch zijn voor penicilline moet hiermee rekening worden gehouden tijdens een behandeling met clindamycine.

Ernstige bijwerkingen van de huid

Bij patiënten onder behandeling met clindamycine zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld, zoals overgevoeligheidsreacties met eosinofilie en systemische symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), Stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Deze kunnen zelfs na de eerste toediening optreden. Als tekenen en symptomen van ernstige huidreacties optreden, moet de behandeling met clindamycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten de passende spoedeisende maatregelen worden genomen. Als de patiënt bij gebruik van clindamycine een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals DRESS, SJS, TEN of AGEP,

mag de behandeling met clindamycine bij deze patiënt niet meer opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Maagdarmstelselaandoeningen

Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon, wat leidt tot overmatige groei van *Clostridioides difficile*. Dit is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief clindamycine. *C. difficile* produceert toxine A en B, die een rol spelen bij het ontstaan van *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) en een belangrijke oorzaak zijn van ‘colitis na gebruik van antibiotica’.

Het is belangrijk om de diagnose CDAD in overweging te nemen bij patiënten die diarree ontwikkelen na toediening van antibacteriële middelen. Dit kan zich ontwikkelen tot colitis, inclusief pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8), variërend van milde tot fatale colitis. Bij een vermoeden of bevestiging van antibioticageassocieerde diarree of antibioticageassocieerde colitis moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, met inbegrip van clindamycine, onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende therapeutische maatregelen worden genomen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd in deze situatie.

Behandeling met clindamycine is in verband gebracht met een pseudomembraneuze colitis tijdens en tot 2 tot 3 weken na de behandeling met clindamycine, wat fataal kan zijn en wat gepaard gaat met ernstige en aanhoudende diarree. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clindamycine aan patiënten die gevoelig zijn voor gastro-intestinale aandoeningen, in het bijzonder colitis. Antibioticageassocieerde colitis en diarree komen vaker voor en zijn ernstiger bij verzwakte of oudere patiënten (> 60 jaar).

Verstoringen in de neuromusculaire transmissie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verstoringen in de neuromusculaire transmissie (bijv. *myasthenia gravis*, ziekte van Parkinson) omdat clindamycine in verband is gebracht met neuromusculaire blokkade en blokkadeverlenging (zie rubrieken 4.5 en 4.8). *In vitro* is aangetoond dat clindamycine nicotinerge acetylcholinereceptoren remt.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Bij langdurige behandeling moeten de lever- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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).

Overgroei van niet-gevoelige organismen

Het gebruik van clindamycine kan tevens overgroei veroorzaken van niet-gevoelige organismen, met name gisten.

Diffusie in de cerebrospinale vloeistof

Omdat clindamycine niet goed in de cerebrospinale vloeistof diffundeert, mag het niet voor de behandeling van meningitis worden gebruikt.

Ander

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met atopische ziektes.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 6,5 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,33% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Neuromusculaire blokkers

Clindamycine kan de werking van neuromusculaire blokkers versterken. Daarom moet het met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen krijgen.

Vitamine K-antagonisten

Er zijn verhoogde bloedstollingswaarden (PT/INR) en/of bloedingen gemeld bij patiënten onder behandeling met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindion). Daarom dienen coagulatie-testwaarden regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten die met vitamine K-antagonisten worden behandeld.

Andere antibacteriële middelen

In vitro is er antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erytromycine. Omdat dit klinisch significant kan zijn, mogen deze twee geneesmiddelen niet gelijktijdig worden toegediend.

Inductoren en remmers van CYP enzymen

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 tot de belangrijkste metaboliet clindamycinesulfoxide en de minder belangrijke metaboliet N-desmethylclindamycine.

CYP3A4- en CYP3A5-remmers kunnen daardoor de klaring van clindamycine verlagen.

CYP3A4- en CYP3A5-inductoren kunnen daardoor de klaring van clindamycine verhogen. Patiënten dienen te worden gemonitord op verminderde werkzaamheid van de behandeling indien clindamycine samen met krachtige CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, wordt gebruikt.

Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat clindamycine geen remmer is van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP2D6 en dat het CYP3A4 slechts matig remt. 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.

Immunosuppressiva

Clindamycine kan de bloedconcentraties van cyclosporine en tacrolimus beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om de serumconcentraties van ciclosporine/tacrolimus tijdens de behandeling met clindamycine te controleren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In klinische onderzoeken bij zwangere vrouwen werd systemische toediening van clindamycine tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. Er zijn geen afdoende, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Clindamycine passeert de placenta bij mensen.

Clindamycine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Na systemische toediening is gemeld dat clindamycine in de moedermelk voorkomt, variërend van < 0,5 tot 3,8 µg/ml. Clindamycine kan mogelijk een negatief effect hebben op de darmflora van zuigelingen die borstvoeding krijgen, met symptomen als diarree of bloed in de ontlasting of huiduitslag. Het wordt afgeraden om tijdens de borstvoeding clindamycine te gebruiken, er moet worden besloten om te stoppen met borstvoeding of om een andere behandelingsoptie te kiezen. Hierbij dienen de voordelen van borstvoeding voor de zuigeling te worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan clindamycine.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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 om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In tabel 2 hieronder staan de bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek en na het in de handel brengen zijn vastgesteld. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en MedDRA-frequentie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal, voornamelijk diarree. Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij ongeveer 8% van de patiënten voor.

Tabel 2 Bijwerking

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pseudomembra- neuze colitis*#				<i>Clostridioides difficile</i> -colitis*#, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Granulocytopenie			Agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, trombocytopenische purpura
Immuunsysteem aandoeningen			Angio-oedeem		Anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*#, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*+
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, neuromusculaire blokkade			Veranderingen in reuk
Hartaandoening en		Hart- en ademhalingsstilsta nd§			
Bloedvataandoeningen	Tromboflebitis ****	Hypotensie§			
Maagdarmstelsel aandoeningen	Inflammatie van het mondslijmvlies, diarree**	Buikpijn, oesofagitis, nausea, braken		Dyspepsie	
Lever- en galaandoeningen					Geelzucht*

Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculo-papilaire huiduitslag	Urticaria, erythema multiforme, pruritus			Toxische epidermale necrolyse (TEN)*#, stevens-johnsonsyndroom (SJS)*#, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*#, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*#, exfoliatieve dermatitis*, bulleuze dermatitis*, morbilliforme huiduitslag*
Nier- en urinewegaandoeningen					Acuut nierletsel#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Verharding op de injectieplaats***	Pijn op de injectieplaats, steriel abces op de injectieplaats***			Irritatie op de injectieplaats*
Onderzoeken	Leverfunctietests abnormaal, serumtransaminasen verhoogd				

* Bijwerkingen vastgesteld na het in de handel brengen.

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

*** Kunnen lokaal optreden na i.m. injectie.

**** Na i.v. toediening.

+ Na een snelle i.v. injectie kunnen overgevoeligheidsreacties in de vorm van overmatig blozen of misselijk gevoel optreden.

Zie rubriek 4.4.

§ Gevallen van hart- en ademhalingsstilstand en hypotensie zijn gemeld na een te snelle i.v. toediening.

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 nausea, braken en diarree.

Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Clindamycine is een lincosamideantibioticum dat de bacteriële eiwitsynthese remt. Het bindt zich aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom en beïnvloedt zowel het synthese- als het translatieproces in ribosomen. Hoewel clindamycinefosfaat *in vitro* niet werkzaam is, wordt deze stof *in vivo* door snelle hydrolyse in het antibacterieel werkzame clindamycine omgezet.

Bij gebruikelijke doses vertoont clindamycine een bacteriostatisch werking *in vitro*.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid is gerelateerd aan het gebied onder de concentratietijdcurve van de ongebonden fractie van het agens die de minimaal remmende concentratie (MRC) van het pathoog overschrijdt (fAUC/MRC).

Resistentiemechanisme(n)

Resistentie tegen clindamycine is meestal het gevolg van mutaties op de rRNA-antibioticabindplaats of van methylering van bepaalde nucleotiden in 23S RNA van de ribosomale 50S-subeenheid. *In vitro* kunnen deze veranderingen kruisresistentie tegen macroliden en streptograminen B (MLS_B-resistentie) bepalen. Resistentie is soms het gevolg van veranderingen in ribosomale eiwitten.

Resistentie tegen clindamycine kan door macroliden in macrolideresistente bacteriële isolaten worden opgewekt.

Induceerbare resistentie is aantoonbaar met een schijftest (D-zonetest) of in bouillon. Minder vaak aangetroffen resistentiemechanismen zijn modificatie van het antibioticum en actieve efflux. Er is sprake van volledige kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine. Zoals bij veel antibiotica varieert de incidentie van resistentie per bacteriesoort en per geografische gebied. De incidentie van clindamycineresistentie is hoger onder methicillineresistente stafylokokisolaten en penicillineresistente pneumokokisolaten dan onder organismen die gevoelig zijn voor deze middelen.

De meeste methicillineresistente *S. aureus* (MRSA) vertonen resistentie van het constitutieve MLS_B-type en zijn daarom resistent tegen clindamycine. Door macrolideresistente stafylokokken veroorzaakte infecties mogen niet met clindamycine worden behandeld, ook niet wanneer gevoeligheid *in vitro* is bewezen, omdat behandeling aanleiding zou kunnen geven tot een selectie van mutanten met constitutieve MLS_B-resistentie.

Bij stammen met constitutieve MLS_B-resistentie is er sprake van volledige kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) evenals streptogramine B.

Gevoeligheidstestbreekpunten

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 bepaalde species geografisch en met de tijd variëren en het inwinnen van plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is, dient zo nodig deskundig advies te worden ingewonnen.

Voor bij ernstige infecties of wanneer de behandeling faalt, wordt een microbiologische diagnose met controle van het pathoog en de gevoeligheid ervan voor clindamycine aanbevolen.

Algemeen gevoelige soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelige en methicillinegevoelige coagulase negatieve stafylokokken)

Streptococcus, groepen A, B, C en G

Streptococcus pneumoniae (penicillinegevoelige isolaten)

Streptococcus pyogenes

Streptokokken van de viridansgroep

Anaerobe grampositieve micro-organismen

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp. (*Finexgoldia magna*, *Micromonas micros*)

Actinomyces israelii

Cutibacterium acnes

Peptoniphilus spp.¹

Propionibacterium spp.¹

Anaerobe gramnegatieve micro-organismen

Fusobacterium spp. (excl. *F. varium*)

Prevotella spp.

Veillonella spp.¹

Overige micro-organismen

Chlamydia trachomatis

Gardnerella vaginalis

*Chlamydophila pneumoniae*¹

*Mycoplasma hominis*¹

¹ Bij publicatie van de tabellen waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. De primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen zijn gebruikt om gevoeligheid aan te nemen.

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus aureus (meticillineresistent)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Corynebacterium spp.

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Moraxella catarrhalis

Anaerobe grampositieve micro-organismen

Clostridioides difficile

Anaerobe gramnegatieve micro-organismen

Bacteroides spp.

Inherent resistente organismen

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Escherichia coli

Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Overige micro-organismen

Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma pneumoniae

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire injectie van 600 mg clindamycinefosfaat worden in een periode van 1 tot 4 uur na toediening piekserumconcentraties van clindamycine tussen 5 en 10 µg/ml waargenomen. Na intraveneuze infusie van 300 mg in 10 minuten en 600 mg in 20 minuten bedragen de piekserumconcentraties aan het einde van de infusie respectievelijk 7 µg/ml en 10 µg/ml.

Serumconcentraties clindamycine kunnen voor de meeste gevoelige micro-organismen *in vitro* boven de minimale remmende concentratie worden gehouden door bij volwassenen om de 8-12 uur en bij kinderen ouder dan 3 jaar om de 6-8 uur clindamycinefosfaat via intraveneuze infusie toe te dienen. Na toediening van de derde dosis wordt een constante waarde bereikt.

Distributie

De eiwitbinding ligt tussen de 40% en 94%. Clindamycine dringt gemakkelijk door in de meeste lichaamsvloeistoffen en weefsels (inclusief botten) en is dus een alternatief voor lastig te bereiken infectiehaarden zoals infecties in weke delen en acute en chronische osteomyelitis. Ongeveer 40% (20-75%) van de serumconcentraties wordt bereikt in botweefsel, in moedermelk 50-100%, in synoviaal vocht 50%, in sputum 30-75%, in peritoneaal vocht 50%, in foetaal bloed 40%, in pus 30%, in pleuravocht 50-90%. Clindamycine dringt echter niet door in de cerebrospinale vloeistof, zelfs bij gevallen van meningitis.

Na meerdere doses bedroeg de concentratie in het vruchtwater ongeveer 30% van de bloedconcentratie bij de moeder.

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, tot clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metabooliet, N-desmethyleclindamycine.

De halfwaardetijd van clindamycine in plasma bedraagt 2,4 uur. Bij een nierfunctiestoornis en een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is de halfwaardetijd langer.

Eliminatie

Na parenterale toediening wordt ongeveer 15% van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden.

Uitscheiding verloopt voornamelijk via de gal en feces als biologisch inactieve metaboolieten.

Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn geen werkzame behandelingsmethoden om clindamycine uit het serum te verwijderen.

Lineariteit/non-lineariteit

Serumconcentraties clindamycine nemen lineair toe met toenemende dosis.

Specifieke populaties

Obese pediatrische patiënten van 2 tot < 18 jaar oud en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar oud

Uit farmacokinetisch onderzoek bij obese pediatrische patiënten (2 tot < 18 jaar) en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar blijkt dat de klaring en het distributievolume van clindamycine gecorrigeerd voor totaal lichaamsgewicht, voor obese en niet-obese patiënten vergelijkbaar zijn.

Ouderen

Uit farmacokinetisch onderzoek bij oudere patiënten (61-79 jaar) en jongere volwassenen (18-39 jaar) blijkt dat leeftijd alleen geen invloed heeft op de farmacokinetiek van clindamycine (klaring, eliminatiehalfwaardetijd, distributievolume en AUC na i.v. toediening van clindamycine).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is de serumhalfwaardetijd van clindamycine licht verhoogd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen langlopende dieronderzoeken naar de carcinogeniciteit van clindamycine uitgevoerd.

Mutageniciteit

De uitgevoerde genotoxische tests omvatten een micronucleustest bij ratten en een Ames Salmonella Reversion-test. De resultaten van beide tests waren negatief.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten na orale toediening en in onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen na subcutane toediening met clindamycine werd ontwikkelingstoxiciteit alleen waargenomen bij doses die leidden tot maternale toxiciteit. Reproductieonderzoeken bij dieren hebben niet altijd een voorspellende waarde over respons bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaatdihydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

De volgende geneesmiddelen zijn fysisch incompatibel met clindamycinefosfaat: ampicilline, fenytoïenatrium, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaat, magnesiumsulfaat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacine, idarubicinehydrochloride en ranitidinehydrochloride.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Houdbaarheid na opening van de ampul: Het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 25 °C en bij 2 tot 8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn

dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening én verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml of 4 ml oplossing in kleurloze glazen ampullen met One Point Cut.
Iedere verpakking bevat 1, 5 of 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Het geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij zichtbare tekenen van achteruitgang (bijv. deeltjes). Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Mag worden verdund met:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie

De concentratie clindamycine in het verdunningsmiddel mag niet hoger zijn dan 18 mg/ml. Zie rubriek 4.2 voor verdere aanbevelingen over verdunning van het product vóór toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 129457

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST