

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine hameln 150 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat clindamycinefosfaat, overeenkomend met 150 mg clindamycine.

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat clindamycinefosfaat, overeenkomend met 300 mg clindamycine.

Elke ampul met 4 ml oplossing bevat clindamycinefosfaat, overeenkomend met 600 mg clindamycine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 9 mg benzylalcohol; zie rubriek 4.4.

Elke ml oplossing bevat tot 8,6 mg natrium; zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Het geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, zonder zichtbare deeltjes.
pH 5,5-7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine hameln is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties die worden veroorzaakt door gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1) bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 weken:

- Infecties van bot en gewrichten;
- Chronische sinusitis;
- Infecties van de onderste luchtwegen;
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties;
- Infecties van het bekken en de genitaliën bij de vrouw;
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen.

De officiële richtlijnen over het geschikte gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

Voor de behandeling van ernstige infecties: 1.800 tot 2.700 mg clindamycine per dag, overeenkomend met 12 tot 18 ml Clindamycine hameln, toegediend in 2 tot 4 gelijke doses, doorgaans in combinatie met een antibioticum met goede werking tegen aerobe gramnegatieve bacteriën, met name bij

- intra-abdominale infecties (zoals peritonitis en abdominaal abces);

- infecties van het bekken en de genitaliën bij de vrouw (zoals bekkenontstekingsziekte, endometritis, perivaginale infecties, tubo-ovariële abcessen, salpingitis en bekkencellulitis);
 - vermoeden van polymicrobiële longinfecties (zoals bij aspiratiepneumonie, longabces, necrotiserende pneumonie en empyeem).
- Voor de behandeling van minder ernstige infecties
- 1.200 mg tot 1.800 mg clindamycine per dag, overeenkomend met 8 tot 12 ml Clindamycine hameln, toegediend in 3 of 4 gelijke doses.

Bij levensbedreigende infecties zijn doses tot 4.800 mg/dag gegeven.

Individuele intramusculaire doses van meer dan 600 mg clindamycine of doses voor intraveneuze infusie van meer dan 1.200 mg clindamycine in een enkele infusie van één uur worden niet aanbevolen.

Het geneesmiddel kan ook worden toegediend in de vorm van een enkele snelle infusie van de eerste dosis, gevolgd door een continue intraveneuze infusie.

Pediatrische patiënten

Clindamycine hameln bevat benzylalcohol en mag daarom niet worden toegediend bij prematuren of voldragen neonaten, en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij kinderen ouder dan vier weken; zie rubriek 4.4.

Kinderen ouder dan 1 maand tot 12 jaar

Afhankelijk van de ernst van de infectie wordt 20-40 mg/kg/dag, verdeeld over drie of vier gelijke doses, aanbevolen.

Clindamycine hameln moet worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht of er sprake is van obesitas (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De halfwaardetijd, het distributievolume, de klaring en de mate van absorptie na toediening van clindamycinefosfaat worden niet door de leeftijd gewijzigd. De analyse van gegevens van klinische onderzoeken duidt niet op een leeftijdsgebonden toename van de toxiciteit. De doseringsvereisten bij oudere patiënten worden bijgevolg niet alleen door de leeftijd beïnvloed. Zie rubriek 4.4 voor andere factoren die in overweging moeten worden genomen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstige leveraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd van clindamycine langer. Doorgaans hoeft de dosering niet te worden verlaagd als Clindamycine hameln om de 8 uur wordt toegediend. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet de plasmaconcentratie van clindamycine echter gemonitord worden. Afhankelijk van de resultaten van deze controle kan een verlaging van de dosering of een langere periode tussen de doses noodzakelijk zijn.

Nierfunctiestoornis

Bij een nieraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd langer. Bij een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosering echter niet te worden verlaagd. Toch moet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of anurie de plasmaconcentratie gemonitord worden. Afhankelijk van de resultaten van deze controle kan een verlaging van de dosering of een langere periode, van 8 of zelfs 12 uur, tussen de doses noodzakelijk zijn.

Dosering bij hemodialyse

Clindamycine kan niet met hemodialyse worden verwijderd. Daarom is er vóór of na hemodialyse geen bijkomende dosis noodzakelijk.

Duur van behandeling

In geval van bewezen of zelfs vermoedelijke infecties met β -hemolytische streptokokken moet de behandeling met clindamycine worden voortgezet gedurende ten minste 10 dagen om te beschermen tegen daaropvolgende reumatische koorts of glomerulonefritis.

Clindamycine hameln mag niet langer dan een week worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar, vanwege het verhoogde risico van accumulatie van benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor intramusculaire injectie of intraveneuze infusie na verdunning.

Dit geneesmiddel MAG NIET worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie, omdat een snelle intraveneuze injectie van onverdund clindamycine kan leiden tot een hartstilstand (zie rubriek 4.4).

Het geneesmiddel moet vóór gebruik en ook na verdunning visueel worden geïnspecteerd. Het product mag niet worden gebruikt als het deeltjes bevat of als de oplossing sterk gekleurd is.

Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Intraveneuze infusie

Voor gebruik via intraveneuze infusie **moet** dit geneesmiddel worden verdund. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Voor een enkele infusie mag niet meer dan 1.200 mg clindamycine per uur worden geïnfundeed. De concentratie van clindamycine mag niet hoger zijn dan 18 mg/ml en de infusiesnelheid niet hoger dan 30 mg/min.

<u>Dosis:</u>	<u>Verdunningsmiddel:</u>	<u>Minimale infusietijd:</u>
300 mg	50 ml	10 minuten
600 mg	50 ml	20 minuten
900 mg	50-100 ml	30 minuten
1.200 mg	100 ml	40 minuten

Intramusculaire injectie

Voor gebruik via intramusculaire injectie moet dit geneesmiddel onverdund worden gebruikt. Individuele intramusculaire doses van meer dan 600 mg clindamycine worden niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige bijwerkingen van de huid

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN: ook Lyell-syndroom genoemd) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn waargenomen bij patiënten die met clindamycine werden behandeld.

Op het moment van het voorschrift moeten patiënten advies krijgen over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten ze nauwlettend worden gemonitord. Als tekenen en symptomen van ernstige huidreacties optreden, moet de behandeling met clindamycine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt bij gebruik van clindamycine een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals DRESS, SJS, TEN of AGEP, mag bij deze patiënt een behandeling met clindamycine geenszins opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- een lever- en nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2);
- een verstoorde neuromusculaire transmissie (myasthenia gravis, ziekte van Parkinson enz.) evenals een voorgeschiedenis van maagdarmselstoelingen (bijv. eerdere ontstekingen van de dikke darm);
- atopische ziektes.

Overgevoeligheid

Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening voorkomen. In dit geval moet de behandeling met Clindamycine hameln onmiddellijk worden stopgezet en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden toegepast.

Acuut nierletsel

Acuut nierletsel, waaronder acuut nierfalen, is af en toe gemeld. Bij patiënten met een reeds bestaande nierdisfunctie of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken, moet controle van de nierfunctie in overweging worden genomen (zie rubriek 4.8).

Maagdarmselstoelingen

De ontwikkeling van *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van vrijwel alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine. Het varieert van een lichte vorm van diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van de dikke darm, wat leidt tot overmatige groei van *Clostridioides difficile*. Gevallen van colitis zijn gemeld tijdens, of zelfs twee of drie weken na, de toediening van clindamycine. Bij oudere patiënten of patiënten die verzwakt zijn, zal de ziekte waarschijnlijk ernstiger verlopen.

Clostridioides difficile produceert toxine A en toxine B, die bijdragen aan het ontwikkelen van CDAD en het is een primaire oorzaak van 'antibioticageassocieerde colitis'.

Hypervirulente stammen van *Clostridioides difficile* zijn in verband gebracht met verhoogde morbiditeit en mortaliteit, aangezien die infecties resistent kunnen zijn tegen een behandeling met een antibioticum en mogelijk een colectomie noodzakelijk maken.

Het is belangrijk om de diagnose CDAD te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen na toediening van antibacteriële middelen. Dit kan overgaan in colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8), die varieert van milde tot fatale colitis.

In dit geval moet een zorgvuldige anamnese plaatsvinden, aangezien CDAD tot twee maanden na de behandeling met een antibioticum kan voorkomen.

Als antibioticageassocieerde diarree of antibioticageassocieerde colitis wordt vermoed of is bevestigd, moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, waaronder clindamycine, gestaakt worden en moeten onmiddellijk geschikte therapeutische maatregelen worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Clindamycine hameln aan personen met een voorgeschiedenis van maagdarmselstoelziekten, met name colitis.

Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd in deze situatie.

Meningitis

Clindamycine hameln is niet geschikt voor de behandeling van meningitis, aangezien de concentratie van het antibioticum dat in de liquor cerebrospinalis verkregen wordt onvoldoende is.

Monitoring

Bij patiënten die langdurig worden behandeld (langer dan 10 dagen), moeten het hemogram en de lever- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Superinfectie en overmatige groei

Langdurige en herhaalde toediening van Clindamycine hameln kan leiden tot een superinfectie en/of kolonisatie met resistente ziekteverwekkers of gist op de huid en slijmvliezen.

Kruisallergie

Onder bepaalde omstandigheden kan een behandeling met clindamycine een alternatief zijn voor patiënten met een penicillineallergie (penicillineovergevoeligheid). Er zijn geen meldingen van kruisallergie tussen clindamycine en penicilline en op basis van de verschillen in structuur tussen de stoffen is dit ook niet te verwachten. Er bestaat echter informatie over individuele gevallen van anafylaxie (overgevoeligheid) voor clindamycine bij personen met een reeds bestaande penicilline-allergie. Hiermee moet rekening worden gehouden tijdens een behandeling met clindamycine bij patiënten met een penicilline-allergie.

Snelle intraveneuze injectie kan een ernstig effect hebben op het hart (zie rubriek 4.8) en moet worden vermeden.

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol 9 mg/ml als conserveermiddel. Intraveneuze toediening van het conserveermiddel benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij pediatrie patiënten, waaronder neonaten, die gekenmerkt worden door depressie van het centrale zenuwstelsel, metabole acidose, naar adem happen, cardiovasculair falen en hematologische anomalieën ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden, is niet bekend. Prematuren en zuigelingen met een laag geboortegewicht hebben mogelijk meer kans om een toxiciteit te ontwikkelen. Daarom mag het geneesmiddel niet worden gegeven aan pasgeborenen (jonger dan 4 weken), tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) als gevolg van benzoëzuur (een metabooliet van benzylalcohol), mag dit product niet langer dan één week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij dit noodzakelijk is. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich ophopen in het lichaam en kunnen bijwerkingen veroorzaken ('metabole acidose' genoemd). Hiermee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Grote volumes moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een lever- of nierfunctiestoornis, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat maximaal 8,6 mg natrium per ml oplossing.

2 ml: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul van 2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4 ml: Dit geneesmiddel bevat tot 34,4 mg natrium per ampul van 4 ml, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Neuromusculaire blokkers

Als gevolg van de neuromusculair blokkerende eigenschappen van clindamycine kan dit het effect van spierverslappers versterken. Hierdoor kunnen onverwachte, levensbedreigende voorvallen optreden tijdens een chirurgische ingreep. Daarom moet Clindamycine hameln met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen toegediend krijgen.

Vitamine K-antagonisten

Verhoogde coagulatie-testwaarden (PT/INR) en/of bloedingen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindione). Coagulatie-testwaarden dienen daarom regelmatig gemonitord te worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten.

Erythromycine-antagonisme

In vitro is er antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erytromycine. Vanwege de mogelijke klinische implicaties van dit antagonistische effect moet gelijktijdig gebruik van beide antibiotica indien mogelijk worden vermeden.

Kruisresistentie (zie rubriek 5.1)

Er is sprake van kruisresistentie tussen clindamycine en erytromycine.

Er bestaat kruisresistentie van pathogenen tegen clindamycine en lincomycine.

Inductoren en remmers van CYP3A4 en CYP3A5

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en in mindere mate door cytochroom CYP3A5 tot de belangrijkste metaboliet clindamycinesulfoxide en de minder belangrijke metaboliet N-desmethylclindamycine. Remmers van CYP3A4 en CYP3A5 kunnen daardoor de plasmaconcentraties van clindamycine verhogen. Enkele voorbeelden van sterke CYP3A4-remmers zijn itraconazol, voriconazol, claritromycine, ritonavir en cobicistat.

Voorzichtigheid is geboden als clindamycine wordt gebruikt in combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Inductoren van deze enzymen kunnen de klaring van clindamycine verhogen, wat leidt tot verlaagde plasmaconcentraties. In een prospectief onderzoek met oraal ingenomen clindamycine waren dalconcentraties van clindamycine met 80% verlaagd bij gelijktijdige toediening met rifampicine, een sterke inductor van CYP3A4. Patiënten moeten worden geobserveerd voor een verminderde werkzaamheid van de behandeling als clindamycine wordt gebruikt in combinatie met sterke CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat clindamycine geen remmend effect heeft op CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 en CYP2D6. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er klinisch belangrijke interacties zijn tussen clindamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd. Op basis van *in-vitro*gegevens kan oraal toegediend clindamycine een remmend effect hebben op intestinaal CYP3A4, maar klinisch relevante effecten van parenteraal toegediend clindamycine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zijn onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij oraal en subcutaan onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen zijn geen aanwijzingen gevonden voor verminderde vruchtbaarheid of schade bij de foetus door clindamycine, behalve bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten (zie rubriek 5.3). Dieronderzoek naar reproductie kunnen niet altijd de respons bij de mens voorspellen.

Bij mensen passeert clindamycine de placenta. Na meerdere doses bedroeg de concentratie in het vruchtwater ongeveer 30% van de bloedconcentratie bij de moeder.

In klinische onderzoeken werd de systemische toediening van clindamycine aan zwangere vrouwen tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een toegenomen incidentie van aangeboren afwijkingen. Er is geen adequaat en goed gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Clindamycine mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als dit duidelijk noodzakelijk is.

Clindamycine hameln bevat benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.4.).

Borstvoeding

Clindamycine wordt naar de moedermelk gedistribueerd. Vanwege het potentiële risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen als gevolg van blootstelling aan clindamycine via de moedermelk en het aanvullende risico op accumulatie van benzylalcohol en de toxiciteit ervan

(metabole acidose), mag Clindamycine hameln niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven, tenzij dit strikt noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Clindamycine kan invloed hebben op de gastro-intestinale flora van een zuigeling en leiden tot diarree, kolonisatie van schimmels op de slijmvliezen (candidiasis) of in zeldzame gevallen de aanwezigheid van bloed in de stoelgang, wat duidt op mogelijke antibioticageassocieerde colitis of kan leiden tot sensibilisatie. Als intraveneuze behandeling met clindamycine bij een moeder die borstvoeding geeft noodzakelijk is, moet een alternatieve behandeling worden overwogen, in overeenstemming met het lokale antimicrobiële beleid. Als behandeling met clindamycine noodzakelijk is, moet de zuigeling nauwlettend worden gemonitord voor de mogelijke ontwikkeling van diarree.

Clindamycine hameln bevat benzylalcohol als conserveermiddel (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Onderzoek naar de vruchtbaarheid bij ratten die oraal werden behandeld met clindamycine, gaf geen aanwijzingen voor een verstoorde vruchtbaarheid of voor effecten op het paringsvermogen. Er zijn geen gegevens over de invloed van clindamycine op de vruchtbaarheid bij mensen.

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. Er zijn echter bijwerkingen gemeld zoals duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn, die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen.

4.8 Bijwerkingen

De tabel hieronder geeft bijwerkingen die naar voren kwamen dankzij klinisch onderzoek en bewaking na het in de handel brengen, volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in volgorde van afnemende ernst.

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		antibioticageassocieerde pseudomembraneuze colitis*#				<i>Clostridioides difficile</i> -colitis, vaginale infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Granulocytopenie			Agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, eosinofilie
Immuunsysteem-aandoeningen				Geneesmiddeloorts, overgevoeliger reactie voor benzylalcohol ('gaspingsyndroom')	Anafylactische reactie*#	Anafylactische shock*, anafylactoïde reacties, overgevoeligheid*

Zenuwstelsel aandoeninge n			Dysgeusie, neuromuscul air blokkade			Suf voelen, duizeligheid, hoofdpijn, parosmie
Hartaandoe ningen			Cardiorespir atoire stilstand [§]			
Bloedvataan doeningen		Tromboflebitis	Hypotensie [§]			
Maagdarmst elselaandoen ingen	Diarree, buikpijn, braken, nausea	Stomatitis				
Lever- en galaandoeni ngen					Tijdelijke hepatitis met cholestatische geelzucht	Geelzucht [*]
Huid- en onderhuida andoeningen		rash, morbilliforme rash [*] , urticaria		Toxische epidermale necrolyse (TEN [*] : ook lyellsyndroom genoemd), Stevens-Johnso n-syndroom (SJS [*]), angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis [*] , erythema multiforme, pruritus, vaginitis	Rash en blaarvorming (overgevoeligh eidsreacties)	Geneesmiddele nreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS [*]), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP [*])
Skeletspierst elsel- en bindweefsel aandoeningen					Polyartritis	
Nier- en urinegaa ndoeningen						Acuut nierletsel [#]
Algemene aandoeninge n en toedieningsp laatsstoornis sen			Pijn, abces op de injectieplaat s			Injectieplaatsirri tatie

Onderzoeken		Leverfunctietests abnormaal				
--------------------	--	-----------------------------	--	--	--	--

* ADR geïdentificeerd na het in de handel brengen

Zie rubriek 4.4.

§ Zeldzame gevallen zijn gemeld na te snelle intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).

Bijwerkingen die verband houden met benzylalcohol

Diverse ernstige bijwerkingen zoals ademhalingsproblemen (d.w.z. ‘gaspings’-syndroom) met fatale afloop bij neonaten, risico op accumulatie en toxiciteit met metabole acidose bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis en bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, zijn in verband gebracht met intraveneuze toediening van benzylalcohol (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

Er zijn tot nu toe geen symptomen van overdosering waargenomen. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet doeltreffend om clindamycine uit het serum te verwijderen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Clindamycine wordt intraveneus toegediend en maagspoelen is daarom niet zinvol is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Hoewel clindamycinefosfaat *in vitro* niet werkzaam is, wordt de stof door een snelle *in vivo* hydrolyse ervan omgezet in het antibacterieel werkzame clindamycine.

Net als macroliden, zoals erytromycine, bindt clindamycine aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom en remt het de eiwitsynthese. De werking van clindamycine is voornamelijk bacteriostatisch, hoewel hoge concentraties langzaam bactericide kunnen zijn tegen gevoelige stammen.

Farmacodynamische effecten

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

Resistentiemechanisme(n)

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 voor het ribosoom aanzienlijk verminderd is.

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

Stammen met constitutieve MLS_B -resistentie vertonen een volledige kruisresistentie van clindamycine met lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) evenals streptogramine B.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

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

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

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde species, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is, moet zo nodig deskundig advies ingewonnen worden. Vooral bij ernstige infecties of wanneer de behandeling faalt, wordt een microbiologische diagnose met controle van het pathogeen en de gevoeligheid ervan voor clindamycine aanbevolen. De prevalentie van verworven resistentie in Europa op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar van nationale resistentiebewakingsprojecten en onderzoeken in Duitsland (Z.A.R.S. april 2023).

Vaak voorkomende gevoelige species

Aerobe grampositieve micro-organismen

Actinomyces israelii^o

Gardnerella vaginalis^o

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes[≈]

Streptokokken van de Viridans-groep[^] ^o

Anaerobe micro-organismen

Bacteroides spp. (excl. *B. fragilis*)

Clostridium perfringens^o

Fusobacterium necrophorum^o

Peptoniphilus spp.^o

Peptostreptococcus spp.^o

Prevotella spp.^o

Cutibacterium acnes^o

Veillonella spp.^o

Andere micro-organismen

Chlamydia trachomatis^o

Chlamydophila pneumoniae^o

Mycoplasma hominis^o

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (methicillineresistent)

Staphylococcus epidermidis[#]

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Anaerobe micro-organismen

Bacteroides fragilis

Inherent resistente species

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobe micro-organismen

Clostridioides difficile

Andere micro-organismen

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

° Bij vrijgifte van de tabellen waren er geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. De oorspronkelijke literatuur, standaard wetenschappelijke literatuur en therapeutische aanbevelingen veronderstellen een gevoeligheid.

^ Verzamelnaam voor een heterogene groep streptokokspecies. De resistentiegraad kan variëren afhankelijk van de aanwezige streptokokspecies.

Op intensive care-afdelingen is het resistentiepercentage $\geq 50\%$.

≈ Op zijn minst één regio vertoont een resistentiepercentage hoger dan 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clindamycinefosfaat is een in water oplosbare ester voor parenterale toediening. Bij parenterale toediening wordt de biologisch niet werkzame ester van clindamycinefosfaat gehydrolyseerd tot clindamycine. Daarna is clindamycine in het lichaam aanwezig in de vorm van een vrije base (werkzame vorm). De esters moeten als prodrugs worden beschouwd. Na intraveneuze toediening van 300 mg bedraagt de gemiddelde serumconcentratie na één uur ongeveer 4 tot 6 µg/ml. Na intramusculaire injectie van 300 mg bedragen de piekserumwaarden na 3 uur ongeveer 6 µg/ml.

Distributie

De mate van binding van clindamycine aan plasma-eiwitten is afhankelijk van de concentratie en ligt binnen het therapeutische bereik van 40 tot 94%.

Clindamycine wordt snel in de weefsels gedistribueerd, passeert de placentabarière en wordt in de moedermelk gedistribueerd. Zelfs als de hersenvliezen ontstoken zijn, is de diffusie naar de subarachnoïdale ruimte ontoereikend.

Hoge concentraties worden bereikt in botweefsel, het synoviale vocht, het pleuravocht, expectoraties en pus.

De volgende gelijktijdige serumconcentraties van de werkzame stof worden gemeld: in botweefsel 40% (20-75%), in synoviaal vocht 50%, in peritoneaal vocht 50%, in pleuravocht 50-90%, in expectoraties 30-75% en in pus 30%.

Biotransformatie

Clindamycine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

In-vitro-onderzoeken met microsomen uit de lever en de darmen van de mens duiden erop dat clindamycine voornamelijk geoxideerd wordt door CYP3A4, in mindere mate door CYP3A5, waarbij clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine, worden gevormd.

De serumhalfwaardetijd van clindamycine bedraagt ongeveer 3 uur bij volwassenen en ongeveer 2 uur bij kinderen. Bij nierinsufficiëntie en matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd langer. Enkele metabolieten zijn microbiologisch werkzaam (N-demethyl en sulfoxide). Geneesmiddelen die werken als inductor van enzymen in de lever verkorten de gemiddelde retentietijd van clindamycine in het lichaam.

Eliminatie

Clindamycine wordt voor 2/3 van de dosis via de feces en voor 1/3 van de dosis via de urine uitgescheiden. Minder dan 10% van de dosis wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden. Clindamycine kan niet worden gedialyseerd.

Pediatische patiënten van 2 tot 18 jaar met obesitas en volwassenen van 18 tot 20 jaar met obesitas

Een analyse van farmacokinetische gegevens bij pediatische patiënten (2 tot 18 jaar) en jongvolwassenen (18 tot 20 jaar) toonde aan dat de klaring en het verdelingsvolume van clindamycine, genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht, bij patiënten met en zonder obesitas vergelijkbaar zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens toonden geen speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit op lange termijn bij dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (E 1519)
Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Clindamycine mag niet gelijktijdig worden toegediend met ampicilline, fenytoïenatrium, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacine, fenytoïne, idarubicinehydrochloride, magnesiumsulfaat en ranitidinehydrochloride in een gemengde injectie. Dit geneesmiddel moet apart worden toegediend.

Oplossingen van clindamycinezouten hebben een lage pH en redelijkerwijs kan onverenigbaarheid worden verwacht met alkalische preparaten of met geneesmiddelen die instabiel zijn bij een lage pH. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampullen: 2 jaar

Geopende ampullen: Het product moet onmiddellijk na opening van de ampul worden gebruikt.

Verdunde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond bij gebruik na verdunning met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing, 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing of Ringer-lactaat-oplossing gedurende 48 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product na verdunning onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bij gebruik de bewaarperiodes en -condities van vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 2 ml of 5 ml van kleurloos, neutraal type I-glas die 2 ml of 4 ml oplossing bevatten.

Verpakkingsgrootten:

2 ml: 5, 10 of 100 ampullen

4 ml: 5, 10 of 100 ampullen

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik via intraveneuze infusie **moet** dit geneesmiddel worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing, 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing of Ringer-lactaat-oplossing. De concentratie van clindamycine mag niet hoger zijn dan 18 mg/ml.

De oplossing moet vóór gebruik en ook na verdunning visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen die geen deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

317 87 Hameln

Duitsland

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

RVG 131492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2023

Datum van laatste verlenging: 18 maart 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 1 september 2025