

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 twee tot vier gelijke doses, doorgaans in combinatie met een antibioticum met goede werking tegen aerobe gramnegatieve bacteriën, met name in gevallen van

- 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 drie of vier 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 één uur worden niet aanbevolen.

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

Voor ernstige infecties bij kinderen is de aanbevolen minimale dosis 300 mg/dag, ongeacht het lichaamsgewicht. Afhankelijk van de ernst van de infectie wordt 20-40 mg/kg/dag, verdeeld over drie of vier gelijke doses, aanbevolen.

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

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 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.

Aangezien dit geneesmiddel benzylalcohol bevat, mag het niet langer dan 7 dagen worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij een langere behandeling specifiek vereist is (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).

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 lyellsyndroom 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 niet meer 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 maagdarfstelselaandoeningen (bijv. eerdere ontstekingen van de dikke darm);
- atopische ziektes.

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.

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

Bij zuigelingen jonger dan één jaar en bij een langdurige behandeling (gedurende meer dan 10 dagen) moeten het bloedbeeld evenals de lever- en nierfunctie regelmatig worden gemonitord.

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

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.

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).

Maagdarmsstelselaandoeningen

De ontwikkeling van *Clostridium 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 *Clostridium 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, kan de ziekte ernstiger verlopen.

Clostridium 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 *Clostridium 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.

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 moet onmiddellijk worden gestart met geschikte therapeutische maatregelen.

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

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.

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 pediatrische patiënten, waaronder neonaten, die gekenmerkt worden door depressie van het centrale

zenuwstelsel, metabole acidose, naar adem happen, cardiovasculair falen en hematologische anomalieën ('*gasping*'-syndroom). De minimale hoeveelheid van 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 metaboliet van benzylalcohol), mag dit product niet langer dan één week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar). 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.

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, telitromycine, 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 toegediend 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.

Voor meer informatie van *in-vitro*-onderzoek over door cytochroom gemedieerde interacties, zie rubriek 5.2.

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.

Benzylalcohol passeert de placenta (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 en met name bij gebruik gedurende lange periodes of bij gebruik van hoge doses.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, suf voelen en hoofdpijn kunnen een verstorend effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De tabel hieronder geeft bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

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

Systeem/orgaanklasse	ZeervaaK (≥ 1/10)	VaaK (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeervzelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
----------------------	----------------------	---------------------------	---------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------	--

Infecties en parasitaire aandoeningen		antibioticageassocieerde pseudomembraneuze colitis [#]				<i>Clostridium difficile</i> -colitis, vaginale infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Agranulocytose, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie				
Immuunsysteemaandoeningen				Geneesmiddeloort, overgevoeligeridsreactie voor benzylalcohol ('gaspingsyndroom')	Anafylactische reactie [#]	<u>Anafylactische shock, anafylactoïde reacties, overgevoeligheid</u>
Zenuwstelselaandoeningen			Dysgeusie, neuromusculair block			Suf voelen, duizeligheid, hoofdpijn
Hartaandoeningen			Cardiopulmonaire stilstand*			
Bloedvataandoeningen		Tromboflebitis	Hypotensie*			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, braken, nausea					
Lever- en galaandoeningen					Tijdelijke hepatitis met cholestatische geelzucht	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Maculo-papulair rash, morbilliforme rash, urticaria		Toxische epidermale necrolyse (TEN: ook lyellsyndroom genoemd), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis, erythema multiforme, pruritus, vaginitis	Rash en blaarvorming (overgevoeligeridsreacties)	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)

Skeletspierste lsel- en bindweefsela andoeningen					Polyartritis	
Nier- en urine­wegaand oeningen						Acuut nierletsel [#]
Algemene aandoeningen en toedieningspl aatsstoornisse n			Pijn, abces op de injectieplaat s			Injectieplaatsirri tatie
Onderzoeken		Leverfunctietests abnormaal				

[#] 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. ‘*gaspig*’-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 i.v. toegediend, waardoor maagspoelen 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 van de concentratie/tijd-curve van niet-gebonden antibiotica tot de MIC voor het pathoog (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 MLSB-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 MLSB-type en zijn daarom resistent tegen clindamycine. Infecties, 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 MLSB-resistentie.

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

Antimicrobiële werking

Breekpunten

De volgende *minimum inhibitory concentrations* voor gevoelige en resistente kiemen zijn gedefinieerd:

EUCAST-breekpunt (versie 10.0, geldig sinds 01-01-2020)

Pathoog	MIC-breekpunten (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	0,25	0,5
<i>Streptococcus</i> Groep A, B, C en G ^{1,2}	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	0,5
Streptokokken van de Viridans-groep ³	0,5	0,5
Grampositieve anaerobe bacteriën met uitzondering van <i>Clostridioides difficile</i>	4	4
Gramnegatieve anaerobe bacteriën	4	4
<i>Corynebacterium</i> spp. ⁴	0,5	0,5
S = gevoelig, R = resistent		

¹ Induceerbare resistentie tegen clindamycine kan worden gedetecteerd met antagonisme van de werking van clindamycine door een macrolide. Als dit niet wordt gedetecteerd, moet melding worden gedaan als getest in overeenstemming met klinische breekpunten. Als dit wel wordt gedetecteerd, moet melding worden gedaan als resistent en moet overwogen worden om de volgende opmerking toe te voegen aan de melding: 'Clindamycine kan nog wel worden gebruikt voor een kortstondige behandeling van minder ernstige infecties van de huid en weke delen, omdat het niet waarschijnlijk is dat constitutieve resistentie zich ontwikkelt tijdens een dergelijke behandeling.'

² Het klinische belang van induceerbare resistentie tegen clindamycine bij een combinatiebehandeling van ernstige *S. pyogenes*-infecties is niet bekend.

³ Induceerbare resistentie tegen clindamycine kan worden gedetecteerd met antagonisme van de werking van clindamycine door een macrolide. Als dit niet wordt gedetecteerd, moet melding worden gedaan als getest in overeenstemming met klinische breekpunten. Als dit wel wordt gedetecteerd, dan melden als resistent.

⁴ Induceerbare resistentie tegen clindamycine kan voorkomen bij *Corynebacteria*. Dit kan worden gedetecteerd met antagonisme van de werking van clindamycine door een macrolide. De klinische betekenis is niet bekend. Momenteel wordt er niet aanbevolen dat getest moet worden.

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. januari 2017).

Vaak voorkomende gevoelige species

Aerobe grampositieve micro-organismen

Actinomyces israelii^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 spp.^o

Peptoniphilus spp.^o

Peptostreptococcus spp.^o

Prevotella spp.^o

Propionibacterium spp.^o

Veillonella spp.^o

Andere micro-organismen

Chlamydia trachomatis^o

Chlamydophila pneumoniae^o

Gardnerella vaginalis^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

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Moraxella catarrhalis^s

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

Clostridium 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.

§ Inherente gevoeligheid van de meeste isolaten duidt op een intermediaire resistentie.

+ Vertoont op zijn minst in de regio een resistentiepercentage hoger dan 50%.

^ Gemeenschappelijke naam voor een heterogene groep van streptokokkensoorten. Het resistentiepercentage kan variëren volgens de aanwezige streptokokkensoorten.

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 verlaat clindamycine het lichaam 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 placentabarrière 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.

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.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen dieronderzoeken op lange termijn naar het carcinogene potentieel van clindamycine uitgevoerd.

Mutagenese

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.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen die clindamycine oraal (alleen ratten) en subcutaan toegediend kregen, duiden niet op aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid of foetaal letsel, behalve bij doses die leidden tot maternale toxiciteit.

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, fenytoïnenatrium, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaat, ceftriaxon natrium, 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 standpunt 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 vrijwel 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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST