

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine Noridem 150 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke ampul van 2 ml bevat 300 mg clindamycine (als fosfaat).

Elke ampul van 4 ml bevat 600 mg clindamycine (als fosfaat).

Elke ampul van 6 ml bevat 900 mg clindamycine (als fosfaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat tot 7,72 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie [injectie/infusie]

Heldere en kleurloze tot bijna kleurloze oplossing.

pH: 5,50 - 7,00

Osmolaliteit: 760-900 mOsm/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine Noridem is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties veroorzaakt door voor clindamycine gevoelige micro-organismen bij volwassenen, adolescenten en kinderen  $\geq 1$  maand (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- infecties van bot en gewrichten
- chronische sinusitis
- infecties van de onderste luchtwegen
- intra-abdominale infecties
- infecties van het bekken en genitaliën bij de vrouw
- infecties van de huid en de weke delen.
- dentale infectie
- behandeling van bacteriëmie die optreedt in verband met, of waarvan wordt vermoed dat ze verband houdt met een van de hierboven genoemde infecties

en

- behandeling van opportunistische infecties door *Toxoplasma gondii* en *Pneumocystis jirovecii* bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten.

In geval van aerobe infecties vormt clindamycine een alternatieve behandeling wanneer andere antibacteriële middelen niet werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (bijvoorbeeld bij allergie voor

penicillines). Bij anaerobe infecties kan een behandeling met clindamycine als eerste keuze worden overwogen. Bij polymicrobiële infecties moet worden overwogen om het middel te combineren met een middel dat voldoende werkzaam is tegen gramnegatieve bacteriën.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### *Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar*

- voor de behandeling van ernstige infecties: 1800 tot 2700 mg clindamycine per dag, toegediend in twee tot vier gelijke doses, doorgaans in combinatie met een antibioticum met goede werking tegen aerobe gramnegatieve bacteriën.
- of voor de behandeling van minder gecompliceerde infecties: 1200 tot 1800 mg clindamycine per dag, toegediend in drie of vier gelijke doses.

Normaal is de maximale dagelijkse dosis voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar 2700 mg clindamycine in twee tot vier gelijke doses. Bij levensbedreigende infecties zijn doses tot 4800 mg/dag gegeven.

#### *Pediatrische patiënten*

Kinderen (ouder dan 1 maand tot 12 jaar):

Ernstige infecties: 15-25 mg/kg/dag in drie of vier gelijke doses.

Ernstigere infecties: 25-40 mg/kg/dag in drie of vier gelijke doses. Bij ernstige infecties wordt aanbevolen om kinderen ten minste 300 mg/dag te geven, ongeacht hun lichaamsgewicht.

Clindamycine moet worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas.

De maximale dagelijkse dosis mag die voor volwassenen niet overschrijden.

#### Oudere patiënten:

De halfwaardetijd, het distributievolume en de klaring, en de mate van absorptie na toediening van clindamycinefosfaat worden niet beïnvloed door toenemende leeftijd. Analyse van gegevens uit klinische onderzoeken heeft geen leeftijdsgebonden toename in toxiciteit aan het licht gebracht. Daarom is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten met een normale leverfunctie en een normale (afhankelijk van de leeftijd) nierfunctie. Zie rubriek 4.4 voor andere factoren waarmee rekening moet worden gehouden.

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige tot ernstige leveraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd van clindamycine verlengd. Een verlaging van de dosering is over het algemeen niet nodig als clindamycine om de 8 uur wordt toegediend. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet echter de plasmaconcentratie van clindamycine worden gecontroleerd. Afhankelijk van de resultaten kan deze maatregel ervoor zorgen dat een verlaging van de dosis of een verlenging van de dosisintervallen nodig is.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie:

Bij een nieraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Bij milde tot matige nierinsufficiëntie is een dosisverlaging echter niet nodig. Niettemin moet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of anurie de plasmaconcentratie worden gemonitord. Afhankelijk van de resultaten kan deze maatregel ervoor zorgen dat een verlaging van de dosis of een verlenging van het dosisinterval van 8 of zelfs 12 uur nodig is.

### Dosering in geval van hemodialyse

Clindamycine kan niet worden verwijderd via hemodialyse. Daarom is voor of na hemodialyse geen aanvullende dosis nodig.

### Behandelduur

In geval van bewezen of zelfs vermoede infecties met  $\beta$ -hemolytische streptokokken moet de behandeling met clindamycine gedurende ten minste 10 dagen worden voortgezet om de ontwikkeling van reumatische koorts of glomerulonefritis te voorkomen.

### Wijze van toediening

Clindamycine Noridem wordt toegediend via intramusculaire injectie of intraveneuze infusie. Clindamycine Noridem moet worden verdund vóór intraveneuze toediening en moet worden geïnfuseerd gedurende ten minste 10-60 minuten. De concentratie mag niet hoger zijn dan 18 mg clindamycine per ml oplossing.

Voor intramusculaire toediening moet Clindamycine Noridem onverdund worden gebruikt.

Individuele intramusculaire (IM) injecties van meer dan 600 mg zijn niet aanbevolen, evenmin als toediening van meer dan 1,2 g in een individuele infusie van één uur.

Als alternatief kan het geneesmiddel worden toegediend in de vorm van een enkele snelle infusie van de eerste dosis, gevolgd door continue intraveneuze (IV) infusie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Overgevoeligheid

Ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder ernstige huidreacties zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), zijn waargenomen bij patiënten die met clindamycine werden behandeld. Als een overgevoelighedsreactie of ernstige huidreacties optreden, moet de behandeling met clindamycine onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

### Allergie

Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening voorkomen. In dat geval moet de behandeling met clindamycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten de passende standaard spoedeisende maatregelen worden genomen.

Onder bepaalde omstandigheden kan behandeling met clindamycine een alternatieve vorm van behandeling zijn bij patiënten met een allergie voor penicilline (penicillineovergevoeligheid). Er zijn geen meldingen van een 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 in een behandelkuur met clindamycine bij patiënten met een penicilline-allergie.

### Colitis

Clindamycine mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties. Bij het overwegen van het gebruik van clindamycine moet de arts rekening houden met het type infectie en het potentiële risico op diarree, aangezien er gevallen van colitis zijn gemeld tijdens of zelfs twee tot

drie weken na toediening van clindamycine. De ziekte verloopt waarschijnlijk ernstiger bij oudere patiënten of patiënten die verzwakt zijn.

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 *C. difficile*. *C. difficile* produceert toxine A en toxine B, die bijdragen aan het ontwikkelen van CDAD en is een primaire oorzaak van ‘antibioticageassocieerde colitis’.

Hypervirulente stammen van *C. 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, worden stopgezet en moeten onmiddellijk geschikte therapeutische maatregelen worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

#### Voorzorgsmaatregelen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met

- lever- en/of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- een verstoorde neuromusculaire transmissie (myasthenia gravis, ziekte van Parkinson enz.) evenals
- een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (bijv. eerdere ontstekingen van de dikke darm).
- atopische ziektes.

#### Bolusinjectie

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

#### Laboratoriumonderzoek tijdens de behandeling

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

#### 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).

#### Niet-gevoelige infecties

Langdurig en herhaald gebruik van clindamycine kan leiden tot een superinfectie en/of kolonisatie met resistente pathogenen of gisten op de huid en slijmvliezen.

Clindamycine mag niet worden gebruikt bij acute infecties van de luchtwegen, indien deze worden veroorzaakt door virussen.

Clindamycine is niet geschikt voor de behandeling van meningitis, omdat de concentratie van het antibioticum in het cerebrospinale vocht onvoldoende is.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en geschikte dosering bij zuigelingen jonger dan één maand zijn niet vastgesteld.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat maximaal 7,72 mg natrium per ml, wat overeenkomt met 0,39% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Vitamine K-antagonisten

Bij patiënten die behandeld werden met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindion) werden verhoogde coagulatiewaarden (PT/INR) en/of bloedingen gemeld. De coagulatietesten moeten daarom regelmatig worden gemonitord bij patiënten die met vitamine K-antagonisten worden behandeld.

### Erytromycine

Waar mogelijk mag clindamycine niet worden gecombineerd met erytromycine, aangezien *in vitro* een antagonistisch effect van de antibacteriële werking is waargenomen.

### Lincomycine

Er bestaat kruisresistentie van pathogenen tegen clindamycine en lincomycine.

### Neuromusculaire blokkers

Als gevolg van de neuromusculair blokkerende eigenschappen kan clindamycine het effect van spierverslappers versterken. Hierdoor kunnen onverwachte, levensbedreigende voorvallen optreden tijdens een chirurgische ingreep.

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door 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 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 of 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

Een uitgebreid onderzoek onder zwangere vrouwen, waarbij ongeveer 650 pasgeborenen werden onderzocht die in het eerste trimester van de zwangerschap waren blootgesteld, toonde geen toename van het aantal misvormingen. Er zijn echter onvoldoende gegevens over de veiligheid van clindamycine tijdens de zwangerschap.

In klinische onderzoeken met zwangere vrouwen werd de systemische toediening van clindamycine tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een verhoogde frequentie van aangeboren afwijkingen. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Clindamycine passeert de placenta. Aangenomen wordt dat een concentratie met therapeutisch effect in de foetus kan worden bereikt.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Clindamycine Noridem mag alleen worden toegediend als er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn.

#### Borstvoeding

Clindamycine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er bestaat een risico op bijwerkingen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen van behandelde vrouwen. Deze bijwerkingen zijn een risico op sensibilisatie, huiduitslag, diarree, bloed in de ontlasting en kolonisatie door gist. Clindamycine Noridem mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond. 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 Noridem heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beperken.

In geïsoleerde gevallen zijn bijwerkingen (bijv. anafylactische shock) waargenomen (zie rubriek 4.8) die patiënten ongeschikt maken om actief deel te nemen aan het verkeer of machines te bedienen en te werken zonder passende voorzorgsmaatregelen vanwege onvastheid.

### **4.8 Bijwerkingen**

a) Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld die zijn vastgesteld tijdens klinische onderzoeken en postmarketingonderzoek, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		pseudomembraneuze colitis*#				<i>Clostridioi-des difficile-colitis*</i> , vaginale infectie*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, eosinofilie				
Immuunsysteem aandoeningen				geneesmiddelkoorts	anafylactische reactie*,#	anafylactische shock*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Zenuwstelselaandoeningen			dysgeusie, neuromusculair blokkerend effect			hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid
Hartaandoeningen			Cardiorespiratoire stilstand <sup>§</sup>			
Bloedvataandoeningen		tromboflebitis	hypotensie <sup>§</sup>			
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, buikpijn, overgeven, misselijkheid					
Lever- en gal-aandoeningen					voorbijgaande hepatitis met cholestatische geelzucht	geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen		maculopapulair exantheem, morbilliform exantheem*, urticaria		toxische epidermale necrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson-syndroom (SJS)*, Lyellsyndroom, angio-oedeem*, exfoliatieve dermatitis*, bulleuze dermatitis*, erythema multiform, pruritus, vaginitis	huiduitslag en vorming van blaren (overgevoelighedsreactie)	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthematuze pustulose (AGEP)*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					polyartritis	

Nier- en urineweg-aandoeningen						acut nierletsel <sup>#</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			pijn, abces op injectieplaats			Irritatie op de injectieplaats <sup>*</sup>
Onderzoeken		Leverfunctietests abnormaal				

<sup>\*</sup> Bijwerkingen vastgesteld op basis van postmarketing-ervaring

<sup>#</sup> zie rubriek 4.4

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

#### 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](http://www.lareb.nl).

### 4.9. Overdosering

Er werden nog geen symptomen van overdosering waargenomen. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief. Er bestaat geen specifiek antidotum. Clindamycine Noridem wordt toegediend via intramusculaire of intraveneuze weg, daarom is maagspoeling niet zinvol.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Lincosamiden;  
ATC-code: J01FF01

#### Werkingsmechanisme

Clindamycine bindt zich aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom en remt de eiwitsynthese. Clindamycine heeft voornamelijk een bacteriostatische werking.

#### Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid is in principe afhankelijk van de periode waarin het gehalte van het middel boven de minimale remmende concentratie (MIC) van de ziekteverwekker blijft.

#### Resistentiemechanismen

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

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

Het merendeel van de meticilline-resistente *S. aureus* (MRSA) vertoont het constitutieve MLSB-type resistentie en is daarom resistent tegen clindamycine. Infecties veroorzaakt door macrolide-resistente stafylokokken mogen niet worden behandeld met clindamycine, ook niet wanneer *in vitro*-gevoeligheid is aangetoond, omdat de therapie kan leiden tot selectie van mutanten met constitutieve MLSB-resistentie. Stammen met constitutieve MLSB-resistentie vertonen volledige kruisresistentie van clindamycine met lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) en streptogramine B.

### Breekpunten

Gebruikelijke verdunningsreeksen worden gebruikt om clindamycine te testen. De volgende ‘minimum inhibitory concentrations’ voor gevoelige en resistente kiemen zijn gedefinieerd: EUCAST (Versie 13.0, geldig vanaf 2023-01-01)

#### Klinische breekpunten

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> (groepen A, B, C, G) <sup>1,2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken van de <i>Viridans</i> -groep <sup>4</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. <sup>5</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Induceerbare clindamycine-resistentie kan worden gedetecteerd aan de hand van antagonisme van de clindamycine-activiteit door een macrolide. Indien niet gedetecteerd, dient de kiem als gevoelig te worden gerapporteerd. Indien gedetecteerd, dient hij als resistent gerapporteerd te worden en moet toevoeging van volgende commentaar aan het rapport worden overwogen: “Clindamycine kan gedurende beperkte tijd worden gebruikt voor de behandeling van minder ernstige huid- en zachte weefsel-infecties gezien het ontstaan van essentiële resistentie onwaarschijnlijk is bij zulke behandeling”.

<sup>2</sup> Het klinische belang van induceerbare clindamycine-resistentie bij combinatiebehandeling van ernstige *S. pyogenes*-infecties is niet bekend.

<sup>3</sup> Induceerbare clindamycine-resistentie kan gedetecteerd worden aan de hand van antagonisme van de clindamycine-activiteit door een macrolide. Indien niet gedetecteerd, dient de kiem als gevoelig te worden gerapporteerd. Indien gedetecteerd, dient de kiem als resistent te worden gerapporteerd.

<sup>4</sup> Induceerbare clindamycine-resistentie kan worden gedetecteerd aan de hand van antagonisme van de clindamycine-activiteit door een macrolide. Indien niet gedetecteerd, dient de kiem als getest te worden gerapporteerd volgens de klinische breekpunten. Indien gedetecteerd, dient de kiem als resistent te worden gerapporteerd.

<sup>5</sup> Induceerbare clindamycine-resistentie kan zich voordoen bij *Corynebacteria*. Dit kan gedetecteerd worden aan de hand van antagonisme van de clindamycine-activiteit door een macrolide. De klinische significantie is onbekend. Er zijn momenteel geen aanbevelingen voor het uitvoeren van testen.

#### Prevalentie van verworven resistentie

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

<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
<b><i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci</i> van de „viridans“-groep <sup>o^</sup>
<b><i>Anaerobe micro-organismen</i></b>

<i>Actinomyces israelii</i> <sup>°</sup>
<i>Bacteroides spp.</i> <sup>°</sup> (excl. <i>B. fragilis</i> )
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°</sup>
<i>Fusobacterium spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Veillonella spp.</i> <sup>°</sup>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i> <sup>°</sup>
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>

<b>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<b>Aerobe grampositieve micro-organismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Aerobe gramnegatieve bacteriën</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>s</sup>
<b>Anaerobe micro-organismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

<b>Inherent resistente stammen</b>
<b>Aerobe grampositieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobe gramnegatieve bacteriën</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobe micro-organismen</b>
<i>Clostridioides difficile</i>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>°</sup> Bij het publiceren van de tabellen waren er geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

\$ De inherente gevoeligheid van de meeste isolaten vertoont een intermediaire resistentie.

+ Ten minste één regio vertoont resistentiepercentages van meer dan 50%.

^ Collectieve naam voor een heterogene groep streptokokken. De resistentiegraad kan variëren naargelang de aanwezige streptokokken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Een onderscheid moet slechts gemaakt worden tussen de derivaten van clindamycine die gebruikt zijn tot het moment van absorptie en het splitsen van de esters. Daarna bestaat clindamycine in het lichaam in de vorm van een vrije base (actieve vorm). De esters moeten als prodrugs worden beschouwd.

Clindamycinefosfaat is een in water oplosbaar ester voor parenterale toediening. Na een intramusculaire injectie van 300 mg bedragen de piekserumspiegels na 3 uur ongeveer 6 µg/ml; na een intraveneuze toediening van 300 mg bedragen de gemiddelde serumspiegels na één uur ongeveer 4 tot 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 gemakkelijk in de weefsels gedistribueerd, komt in de placenta terecht en wordt in de moedermelk opgenomen. Zelfs als de hersenvliezen ontstoken zijn, is de diffusie naar de subarachnoïdale ruimte ontoereikend. Hoge concentraties worden bereikt in botweefsel, het synoviale vocht, het peritoneale vocht, het pleuravocht, expectoraties en etter. De volgende gelijktijdige serumspiegels van de werkzame stof zijn gemeld: in botweefsel 40% (20 - 75%), in synoviaal vocht 50%, in peritoneaal vocht 50%, in pleuravocht 50 - 90%, in expectoraties 30 - 75% en in etter 30%.

### Metabolisme

Clindamycine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

*In vitro*-studies bij humane lever- en darmmicrosomen wezen erop dat clindamycine voornamelijk wordt geoxideerd door CYP3A4 met een geringe bijdrage van CYP3A5 tot clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metabooliet, N-desmethylclindamycine.

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 metaboolieten zijn microbiologisch werkzaam (N-desmethyl 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.

*Obese pediatrische patiënten van 2 tot minder dan 18 jaar en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar:*

Analyse van farmacokinetische gegevens bij obese pediatrische patiënten van 2 tot minder dan 18 jaar en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar laat zien dat de klaring en het distributievolume van clindamycine, genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht, vergelijkbaar zijn tussen patiënten met en zonder obesitas.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Symptomen van intoxicatie zijn verminderde activiteit van de dieren en convulsies.

Na herhaalde doses (i.m.) clindamycine aan honden werd een toename van SGOT en SGPT gemeld en werd ook een lichte toename van het levergewicht zonder morfologische veranderingen gedocumenteerd. Langdurige toediening van clindamycine aan honden veroorzaakte schade aan het maagslijmvlies en de galblaas.

Lokale reacties op de injectieplaats (ontstekingen, bloedingen en weefselschade) werden waargenomen na intramusculaire en subcutane toediening, maar de concentratie van de toegediende oplossing overschreed ruimschoots de maximale therapeutische concentratie.

#### Carcinogeniciteit

Er zijn geen langdurige dierstudies uitgevoerd om het carcinogene potentieel van clindamycine te evalueren.

#### Mutagenese

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

#### Voortplantingstoxiciteit

In embryo-onderzoeken naar de ontwikkeling van foetussen bij ratten na orale toediening en in onderzoeken naar de ontwikkeling van embryo's en foetussen bij ratten en konijnen na subcutane toediening van clindamycine werd alleen bij doses die leidden tot toxiciteit bij de moeder ontwikkelingstoxiciteit waargenomen.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen waaraan clindamycine oraal (alleen ratten) en subcutaan werd toegediend, leverden geen aanwijzingen op voor verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus, behalve bij doses die leidden tot toxiciteit bij de moeder.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumedetaat  
Natriumhydroxide 5N (voor het aanpassen van de pH)  
Hydrochloorzuur 5N (voor het aanpassen van de pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De volgende werkzame stoffen zijn fysisch niet verenigbaar met clindamycine: ampicilline, aminofylline, barbituraten, calciumgluconaat, ceftriaxonatrium, ciprofloxacin, difenylhydantoïne, idarubicinehydrochloride, magnesiumsulfaat, fenytoïenatrium en ranitidinehydrochloride. 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**

2 jaar

#### Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C en 2-8 °C met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) en glucose 50 mg/ml (5 %) oplossingen, bij een concentratie van clindamycine 6 en 18 mg/ml in polypropyleen infuuszakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet direct worden

gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I ampullen van helder glas met 2 ml, 4 ml of 6 ml oplossing, verpakt in kartonnen dozen van 1, 5, 10 of 25 ampullen.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Clindamycine Noridem moet worden verdund vóór intraveneuze toediening (maximaal 18 mg clindamycine per ml) en moet worden geïnfuseerd gedurende ten minste 10-60 minuten (maximaal 30 mg/min). Het mag nooit worden geïnjecteerd in de vorm van een bolus.

<b>Dosis clindamycine</b>	<b>Hoeveelheid verdunningsmiddel</b>	<b>Minimale infusietijd</b>
300 mg	50 ml	10 minuten
600 mg	50 ml	20 minuten
900 mg	50 -100 ml	30 minuten
1200 mg	100 ml	60 minuten

Clindamycine Noridem kan worden verdund met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of een oplossing van glucose 50 mg/ml (5 %).

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik en ook na verdunning visueel worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

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**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia  
Cyprus

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 134976

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**