

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dalacin C 150 mg en 300 mg, capsules
Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie
Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dalacin C 150 mg en 300 mg, capsules

Bevatten clindamycinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150, resp. 300 mg clindamycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Dalacin C 150 mg capsule bevat 209,5 mg lactosemonohydraat.
Elke Dalacin C 300 mg capsule bevat 254 mg lactosemonohydraat.

Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Bevat clindamycinepalmitaathydrochloride overeenkomend met 75 mg clindamycine per 5 ml.

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat per 5 ml suspensie 1,9 gram sucrose en 0.6 mg ethylparahydroxybenzoesaat (E214).

Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie

Bevat clindamycinediwaterstoffosfaat overeenkomend met 150 mg clindamycine per ml.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 9,45 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

De 150 mg capsule is een harde gelatine capsule (wit/wit) gemerkt met “Clin 150” en “Pfizer” met inkt van zwart ijzeroxide.

De 300 mg capsule is een harde gelatine capsule (wit/wit) gemerkt met “Clin 300” en “Pfizer” met inkt van zwart ijzeroxide.

Granulaat voor orale suspensie: wit tot gebroken wit, korrelig poeder.

De oplossing voor injectie is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oraal

Dalacin C capsules 150 mg en 300 mg, en granulaat voor orale suspensie 75 mg/5 ml zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties als gevolg van voor clindamycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1). Bij aerobe infecties vormt clindamycine een alternatieve behandeling als andere antibacteriële middelen niet werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (bijv. in het geval van

allergieën voor penicillines). Bij anaerobe infecties kan een behandeling met clindamycine als middel van eerste keus worden overwogen.

- Pneumonie.
- Chronische sinusitis veroorzaakt door anaerobe bacteriën.
- Tonsillitis.
- Infecties van de huid en weke delen.
- Infecties van bot en gewrichten, zoals osteomyelitis en septische artritis.
- Infecties van het bekken en genitaliën bij de vrouw zoals endometritis, cellulitis van het bekken, perivaginale infecties, tubo-ovariële abcessen en salpingitis, in combinatie met een antibioticum met een goede werking tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën.
- Intra-abdominale infecties, inclusief peritonitis en abdominaal abces, in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën.

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

Parenteraal

Dalacin C 150 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties als gevolg van voor clindamycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1). Bij aerobe infecties vormt clindamycine een alternatieve behandeling als andere antibacteriële middelen niet werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (bijv. in het geval van allergieën voor penicillines). Bij anaerobe infecties kan een behandeling met clindamycine als middel van eerste keus worden overwogen.

- Infecties van bot en gewrichten, zoals osteomyelitis en septische artritis.
- Infecties van de onderste luchtwegen, zoals:
 - aspiratiepneumonie, longabces, necrotiserende pneumonie en empyeem
 - in het geval van veronderstelde poly-bacteriële longinfecties dient clindamycine in combinatie met een middel met een goede werking tegen Gram-negatieve bacteriën gegeven te worden.
- Intra-abdominale infecties, inclusief peritonitis en abdominaal abces, in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën.
- Infecties van het bekken en genitaliën bij de vrouw zoals endometritis, cellulitis van het bekken, tubo-ovariële abcessen en salpingitis, in combinatie met een antibioticum met een goede werking tegen Gram-negatieve aerobe bacteriën.
- Infecties van huid en weke delen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en wijze van toediening dienen te worden bepaald door de ernst van de infectie, de toestand van de patiënt en de gevoeligheid van het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakt.

Volwassenen

Clindamycinefosfaat (intramusculaire of intraveneuze toediening: oplossing voor injectie)

De gebruikelijke dagelijkse dosis van clindamycinefosfaat bedraagt 2400-2700 mg toegediend in 2, 3 of 4 gelijke doses bij intra-abdominale infecties, infecties van het kleine bekken bij de vrouw en andere ernstige infecties. Minder gecompliceerde infecties veroorzaakt door meer gevoelige micro-organismen kunnen reageren op lagere doses van 1200-1800 mg/dag verdeeld over 3 of 4 gelijke doses.

Bij zeer ernstige intra-abdominale infecties mag de intraveneuze dosering tot 4,8 gram per dag worden verhoogd.

Clindamycinehydrochloride (orale toediening: capsules)

150-450 mg om de 6 uur. Om de mogelijkheid van slokdarmirritatie te voorkomen, moeten de clindamycinehydrochloride capsules in hun geheel worden ingenomen met een vol glas water en mag de patiënt tot 30 minuten na inname niet gaan liggen.

Pediatische patiënten (ouder dan 1 maand)

Clindamycine in kinderen dient te worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas.

Clindamycinefosfaat (intramusculaire of intraveneuze toediening: oplossing voor injectie)

20-40 mg/kg/dag in 3 of 4 gelijke doses.

Clindamycinehydrochloride (orale toediening: capsules)

Doses van 8-25 mg/kg/dag in 3 of 4 gelijke doses. Om de mogelijkheid van slokdarmirritatie te voorkomen, moeten de clindamycinehydrochloride capsules in hun geheel worden ingenomen met een vol glas water en mag de patiënt tot 30 minuten na inname niet gaan liggen.

De capsules dienen alleen te worden gebruikt door kinderen die capsules kunnen doorslikken.

Hiernaast kan het gebruik van capsules ongeschikt zijn om de jongere kinderen van de precieze dosis in mg/kg/dag te voorzien. In deze gevallen wordt het gebruik van het granulaat voor orale suspensie aanbevolen.

Clindamycinepalmitaat (orale toediening: granulaat voor orale suspensie)

Dagelijkse dosis orale suspensie:

tot 10 kg lichaamsgewicht : 1½ (7,5 ml) tot 3 (15 ml) maatlepels;

10 - 20 kg lichaamsgewicht : 3 (15 ml) tot 6 (30 ml) maatlepels;

20 - 30 kg lichaamsgewicht : 4 (20 ml) tot 8 (40 ml) maatlepels.

Een maatlepel (5 ml) bevat 75 mg clindamycine.

Dosering en behandelingsduur voor specifieke indicaties

Ziekenhuisbehandeling van ontstekingsprocessen van het kleine bekken van de volwassen vrouw (onder andere salpingitis): clindamycinefosfaat intraveneus 900 mg om de 8 uur gecombineerd met een geschikt Gram-negatief spectrum antibioticum (bijv. gentamicine 2 mg/kg, gevolgd door 1,5 mg/kg om de 8 uur) bij patiënten met normale nierfunctie. Deze behandeling dient minstens 4 dagen toegepast te worden. Vanaf het moment dat klinische verbetering optreedt, dient de therapie nog 2 dagen te worden voortgezet. Daarna dient 1800 mg clindamycinehydrochloride (capsules) per dag gegeven te worden, verdeeld over verscheidene giften, tot een totale behandelingsduur van 10 tot 14 dagen.

Dosering bij gestoorde nier- of leverfunctie (zie rubriek 5.2)

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde tot matig ernstige nierfunctiestoornissen. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen.

Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is er een verlenging van de halfwaardetijd van clindamycine gezien. Wanneer clindamycine om de 8 uur wordt toegediend treedt er echter slechts zelden accumulatie op. Daarom wordt een doseringsvermindering niet nodig geacht.

In gevallen van ernstige nier- of leverfunctiestoornissen wordt een controle van de bloedspiegel aangeraden.

Wijze van toediening

Oraal – capsules

Om mogelijke irritatie van de slokdarm te voorkomen kunnen de capsules het beste met een heel glas water ingenomen worden.

Intramusculaire of intraveneuze toediening: oplossing voor injectie

Bij intramusculaire toediening dient clindamycinefosfaat onverdund gebruikt te worden.

Intramusculaire toediening van meer dan 600 mg ineens is af te raden.

Bij intraveneuze toediening dient clindamycinefosfaat alleen verdund gebruikt te worden.

Voor instructies over reconstitutie van het granulaat voor orale suspensie, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over de vereiste verdunning van de oplossing voor injectie voorafgaand aan de intraveneuze toediening met de daarbij aanbevolen infusiesnelheden, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Dalacin C oplossing voor injectie bevat benzylalcohol. Het mag niet worden toegediend aan premature baby's of neonaten (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals voor alle antibiotica dienen bij ernstige infecties *in vitro* gevoeligheidstesten te worden uitgevoerd.

Bij patiënten die clindamycine toegediend hebben gekregen, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld waaronder ernstige huidreacties zoals geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN, syndroom van Lyell) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Indien er een overgevoeligheidsreactie of een ernstige huidreactie optreedt, dient de behandeling met clindamycine gestopt te worden en een adequate behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Dalacin C oplossing voor injectie bevat als conserveringsmiddel benzylalcohol (9,45 mg/ml). Benzylalcohol werd in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, inclusief het 'gaspingsyndroom', en overlijden bij pediatrische patiënten. Hoewel normale therapeutische doses van dit middel gewoonlijk voor een benzylalcoholconcentratie zorgen die aanzienlijk lager is dan de concentratie die werd gemeld in verband met het 'gaspingsyndroom', is de minimale benzylalcoholconcentratie waarbij toxiciteit kan optreden, niet bekend. Het risico op toxiciteit van benzylalcohol hangt af van de toegediende hoeveelheid en het vermogen van de lever en nieren om het lichaam te ontgiften van de chemische stof. Prematuren en zuigelingen met een laag geboortegewicht hebben mogelijk meer kans om toxiciteit te ontwikkelen. Benzylalcohol kan toxische en anafylactische reacties veroorzaken in zuigelingen en kinderen tot 3 jaar (zie rubriek 4.3).

Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, wat leidt tot overmatige groei van *Clostridioides difficile*. Dit is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine. *Clostridioides difficile* produceert toxines A en B die bijdragen aan het ontwikkelen van *Clostridioides Difficile* Associated Disease (CDAD), en is een primaire oorzaak van antibioticum-geassocieerde colitis. Het is van belang de diagnose CDAD te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen na toediening van antibacteriële middelen. Dit kan mogelijk verergeren tot colitis, waaronder pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.8), wat kan variëren van lichte tot fatale colitis. Indien antibioticum-geassocieerde diarree of antibioticum-geassocieerde colitis wordt vermoed of is bevestigd, dient de lopende behandeling met antibacteriële middelen, waaronder clindamycine, gestaakt te worden en dient onmiddellijk geschikte behandeling te worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd in deze situatie.

Antibiotica-geassocieerde colitis en diarree komen vaker en in ernstigere mate voor bij verzwakte en/of oudere patiënten (> 60 jaar).

Clindamycine dient voorzichtig te worden toegepast bij personen die vroeger reeds hebben geleden aan gastro-intestinale aandoeningen, in het bijzonder colitis.

Aangezien clindamycine niet adequaat in de cerebrospinale vloeistof diffundeert, mag dit geneesmiddel niet worden toegepast ter behandeling van meningitis.

Bij langdurige behandelingen dienen lever- en nierfunctie te worden gecontroleerd.

Acuut nierletsel, waaronder acuut nierfalen, is zelden gemeld. Bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken, moet worden overwogen de nierfunctie te controleren (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van clindamycinefosfaat kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, vooral van gisten.

Intraveneus: Clindamycinefosfaat mag niet onverdund als I.V. bolus worden ingespoten, maar dient geïnfundeerd te worden over een periode van tenminste 10 - 60 minuten (zie rubriek 6.6).

Orale capsules: Vanwege het risico op oesofagitis en oesofagale zweren is het belangrijk ervoor te zorgen dat de richtlijnen voor toediening worden opgevolgd (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening optreden. In dit geval dient de behandeling met Dalacin C meteen te worden stopgezet en dienen de gebruikelijke spoedeisende maatregelen te worden gestart.

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

Bij patiënten met ernstige nier- en/of ernstige leveraandoeningen, die gepaard gaan met ernstige metabole afwijkingen, dient clindamycine voorzichtig te worden toegepast; wanneer hoge doses vereist zijn, dienen de clindamycine-serumspiegels te worden bepaald. (zie rubriek 4.2).

Dalacin C 150 mg en 300 mg, capsules

Dalacin C capsules bevatten lactosemonohydraat (209,5 mg per 150 mg capsule en 254 mg per 300 mg capsule). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Dalacin C granulaat voor orale suspensie bevat sucrose (1,9 g per 5 ml). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dalacin C granulaat voor orale suspensie bevat tevens ethylparahydroxybenzoesaat (0,6 mg per 5 ml). Deze hulpstof kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie

Dalacin C oplossing voor injectie bevat per ml 9,45 mg benzylalcohol. Niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. kan toxische reacties en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

Dalacin C oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is aangetoond dat wanneer clindamycine per injectie wordt toegediend het neuromusculair blokkerende eigenschappen heeft die de werking van andere neuromusculair blokkerende middelen kan versterken. Bij patiënten die dergelijke middelen gebruiken dient clindamycine voorzichtig te worden gebruikt.

In vitro werd antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erytromycine. Vanwege een mogelijke klinische betekenis mogen beide middelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5. Remmers van CYP3A4 en CYP3A5 kunnen de klaring van clindamycine derhalve verlagen en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de klaring van clindamycine verhogen. Controleer bij aanwezigheid van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, op verminderde effectiviteit.

In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat clindamycine CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP2D6 niet remt en CYP3A4 slechts matig remt. Klinisch belangrijke interacties tussen clindamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd, zijn daarom onwaarschijnlijk.

Vitamine K-antagonisten

Verhoogde coagulatietesten (PT/INR) en/of bloeding, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindion). Coagulatietesten dienen daarom regelmatig gemonitord te worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit oraal en subcutaan toxiciteitsonderzoek bij ratten en konijnen is geen bewijs gevonden van verminderde fertiliteit of schade aan de foetus door clindamycine, behalve bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten. Voortplantingsstudies bij dieren zijn niet altijd voorspellend voor de respons bij de mens. Bij mensen passeert clindamycine de placenta. Na meerdere doses bedroeg de concentratie in het vruchtwater ongeveer 30% van de bloedconcentratie van de moeder. Tijdens klinische onderzoeken met zwangere vrouwen werd de systemische toediening van clindamycine tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een toegenomen frequentie van aangeboren afwijkingen. Er is geen adequaat, goed gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Clindamycine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Clindamycine is waargenomen in de humane moedermelk in concentraties variërend van <0,5 tot 3,8 µg/mL na systemisch gebruik.

Clindamycine kan ongewenste effecten hebben op de darmflora van met moedermelk gevoede zuigelingen gerelateerd aan blootstelling in het maag-darmkanaal. De voordelen van borstvoeding

voor de ontwikkeling en gezondheid van de zuigeling dienen te worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan Dalacin C en de potentiële ongewenste effecten van clindamycine of de onderliggende aandoening van de moeder op de zuigeling. Als een moeder die borstvoeding geeft orale of intraveneuze clindamycine nodig heeft, kan overwogen worden om de borstvoeding tijdelijk, voor de duur van de behandeling van de moeder, te onderbreken.

Vruchtbaarheid

Uit vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten die oraal werden behandeld met clindamycine bleken geen effecten op de vruchtbaarheid of het paargedrag.

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

Dalacin C heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken en gedurende postmarketingmonitoring, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie is gedefinieerd volgens de volgende conventie: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen opgenomen in volgorde van afnemende ernst.

Clindamycine capsules

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	pseudo-membraneuze colitis* [#]				<i>Clostridioides difficile</i> colitis*, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		granulocytopenie			agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, eosinofilie
Immuunsysteem-aandoeningen			angio-oedeem, zwelling van de gewrichten		anafylactische shock*, anafylactoïde reactie* [#] , anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Zenuwstelsel-aandoeningen		neuromusculair blokkerend effect			dysgeusie, reukwijzigingen, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree*, buikpijn, maagpijn**, ontsteking van het mondslijmvlies	braken, misselijkheid			oesofagale zweer* ^{†‡} , oesofagitis* ^{†‡}
Lever- en gal-aandoeningen				hepatitis met choles-	geelzucht*

				tatische geelzucht	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		maculo-papulaire uitslag, urticaria			toxische epidermale necrolyse (TEN, syndroom van Lyell)*, Syndroom van Stevens- Johnson(SJS)*, geneesmiddel- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, erythema multiforme, pruritus, morbilliforme uitslag*
Nier- en urine- aandoeningen					Acuut nierletsel [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				polyartritis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			geneesmiddel- enkoorts		
Onderzoeken	abnormale leverfunctietest, stijging van transaminasen in serum				

* Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd uit postmarketingervaring

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

‡ Bijwerkingen die alleen van toepassing zijn op orale formuleringen.

‡ Mogelijk optreden van oesofagitis en oesofagale zweren, vooral bij inname in liggende positie en/of met een kleine hoeveelheid water.

Zie rubriek 4.4.

Clindamycine granulaat voor orale suspensie

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	pseudo-membra- neuze colitis*#				<i>Clostridioides difficile</i> colitis*, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	eosinofilie	granulo- cytopenie			agranulocytose*, neutropenia*, trombocytopenie*, leukopenie*
Immuunsysteem-aandoeningen			angio-oedeem, zwellings van de gewrichten		anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*#, overgevoeligheid*
Zenuwstelsel-aandoeningen		neuro- musculair blokkerend effect			dysgeusie, reukwijzigingen, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid
Maag- darmstelsel- aandoeningen	diarree**, maagpijn**, ontsteking van het mondslimvlies	buikpijn, braken			oesofagale zweer*‡, oesofagitis*‡, misselijkheid
Lever- en gal- aandoeningen				hepatitis met cholesta- tische geelzucht	geelzucht*
Huid- en onderhuid- aandoeningen	maculo-papulaire uitslag				toxische epidermale necrolyse (TEN, syndroom van Lyell)*, syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, urticaria, erythema multiforme, pruritus, morbilliforme uitslag*
Nier- en urine-wegaandoeni- ngen					Acuut nierletsel#
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				poly arthritis	
Algemene			genees-		

Clindamycine granulaat voor orale suspensie

aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			middelen-koorts		
Onderzoeken	abnormale leverfunctietest, stijging van transaminasen in serum				

* Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd uit postmarketingervaring

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

‡ Bijwerkingen die alleen van toepassing zijn op orale formuleringen.

Zie rubriek 4.4.

Clindamycine – oplossing voor injectie

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	pseudo-membra- neuze colitis* #				<i>Clostridioides difficile</i> colitis*, vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		granulo- cytopenie			agranulocytose*, neutropenie*, trombocytopenie*, leukopenie*, eosinofilie
Immuunsysteem-aandoeningen			angio-oedeem, zwellings van de gewrichten		anafylactische shock*, anafylactoïde reactie* #, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
Zenuwstelsel-aandoeningen		dysgeusie, neuromuscul air blokkerend effect			reukwijzigingen, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid
Hart-aandoeningen		cardiorespire- toir arrest† §			
Bloedvat-aandoeningen	tromboflebitis† ****	hypotensie† §			
Maag- darmstelsel- aandoeningen	maagpijn**, oesofagitis, ontsteking van het mondslimvlies	diarree**, misselijkheid			buikpijn, braken
Lever- en gal-aandoeningen				hepatitis met cholesta- tische geelzucht	geelzucht*

Clindamycine – oplossing voor injectie

Huid- en onderhuid-aandoeningen	maculo-papulaire uitslag	urticaria, erythema multiforme, pruritus			toxische epidermale necrolyse (TEN, syndroom van Lyell)*, syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, morbilliforme uitslag*
Nier- en urinewegaandoeningen					Acuut nierletsel [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				polyartritis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	verhardingen op de injectieplaats ^{†***}	pijn op de injectieplaats ^{†****} , steriele abcessen op de injectieplaats ^{†***}	geneesmiddelenkoorts		irritatie op de injectieplaats ^{†*}
Onderzoeken	abnormale leverfunctietest, stijging van transaminasen in serum				

* Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd uit postmarketingervaring

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

† Bijwerkingen die alleen van toepassing zijn op te injecteren formuleringen.

Zie rubriek 4.4.

*** Kunnen na een intramusculaire injectie plaatselijk optreden.

**** Na intraveneuze toediening. Na een snelle intraveneuze injectie kunnen overgevoelighedsreacties optreden in de vorm van blozen of een gevoel van misselijkheid.

§ Gevallen van cardiopulmonale stilstand en hypotensie zijn na een te snelle intraveneuze toediening gemeld (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

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

Bij overdosering zijn er geen specifieke toxische effecten gemeld. Er zijn geen gevallen bekend van massale overdosering. Gastro-intestinale verschijnselen zoals abdominale pijn, oesofagitis, misselijkheid, braken en diarree kunnen optreden. Er is geen specifiek antidotum bekend. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Clindamycine is een lincosamide-antibioticum dat de bacteriële eiwitsynthese remt. Het bindt aan de 50S-subunit van het ribosoom en beïnvloedt zowel de opbouw van het ribosoom als het translatieproces. Hoewel clindamycinefosfaat *in vitro* niet werkzaam is, zet een snelle *in-vivo*-hydrolyse deze stof om in het antibacterieel werkzame clindamycine. In gebruikelijke doses vertoont clindamycine *in vitro* een bacteriostatische werking.

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 pathogeen ($fAUC/MIC$).

Resistentie

Resistentie tegen clindamycine is meestal het gevolg van mutaties op de rRNA-bindingsplaats van het antibioticum of methylering van specifieke nucleotiden in het 23S-RNA van de 50S-subunit van het ribosoom. Deze wijzigingen kunnen kruisresistentie tegen macroliden en streptogramines B (MLS_B-fenotype) bepalen. De incidentie van resistentie tegen clindamycine is hoger bij methicilline-resistente stafylokokkenisolaten en penicilline-resistente pneumokokkenisolaten dan bij organismen die gevoelig zijn voor deze middelen. Soms is resistentie het gevolg van veranderingen in ribosomale eiwitten. Resistentie tegen clindamycine kan induceerbaar zijn door macroliden in macroliden-resistente bacteriële isolaten. Induceerbare resistentie kan worden aangetoond met een disktest (D-zone-test) of in bouillon. Minder vaak voorkomende resistentiemechanismen zijn modificatie van het antibioticum en actieve efflux. Kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine treedt op. Net als met veel antibiotica verschilt de incidentie van resistentie per bacteriesoort en per geografisch gebied.

Gevoeligheidstestbreekpunten

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

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

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd verschillen en lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik 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.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Clindamycine heeft een aangetoonde in-vitro-werking tegen de meeste isolaten van de volgende organismen:

Aerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- *Staphylococcus aureus* (methicilline-gevoelige isolaten)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (methicilline-gevoelige isolaten)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicilline-gevoelige isolaten)
- Bèta-hemolytische streptokokken groepen A, B, C en G
- Viridans-streptokokkengroep
- *Corynebacterium* spp.

Gram-negatieve bacteriën

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bacteriën

Gram-positieve bacteriën

- *Actinomyces* spp.
- *Clostridium* spp. (uitgezonderd *Clostridioides difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium)* spp.
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Gram-negatieve bacteriën

- *Bacteroides* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella* spp.

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe gram-positieve bacteriën

- *Staphylococcus aureus* (methicilline-resistente stammen)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (uitgezonderd methicilline-resistente stammen)
- *Streptococcus pneumoniae* (uitgezonderd penicilline-gevoelige stammen)

Aerobe gram-negatieve bacteriën

- *Moraxella catarrhalis*

Anaerobe gram-negatieve bacteriën

- *Bacteroides fragilis*

Intrinsiek resistente micro-organismen

Aerobe gram-positieve bacteriën

- Coagulase-negatieve stafylokokken (methicilline-resistente stammen)
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Aerobe gram-negatieve bacteriën

- *Haemophilus influenzae*

Anaërobe bacteriën

- *Clostridioides difficile*

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clindamycine wordt per orale suspensie snel en vrijwel volledig (90 %) geabsorbeerd. Alhoewel clindamycinehydrochloride zowel *in vivo* als *in vitro* werkzaam is, zijn clindamycinefosfaat en clindamycinepalmitaat *in vitro* niet werkzaam. Beide verbindingen worden echter *in vivo* snel gehydrolyseerd tot de werkzame base.

Na een orale toediening van 150 mg bij volwassenen werd een piekserumspiegel bereikt van 2,5 microgram/ml na 45 min. Na 3 uur werd een serumspiegel verkregen van 1,5 microgram/ml, na 6 uur van 0,7 microgram/ml. Voor het clindamycinepalmitaathydrochloride wordt een serumpiek bereikt in dezelfde tijd als het hydrochloride.

Kinderen

Een orale toediening van 2, 3 resp. 4 mg clindamycinepalmitaathydrochloride per kg om de 6 uur bij kinderen resulteerde 60 minuten na de eerste toediening in piekserumspiegels van 1,2, 2,2 resp. 2,4 microgram/ml. Bij de vijfde toediening wordt een evenwicht bereikt.

Met bovenstaande doseringsschema's zouden dan piekserumspiegels worden bereikt van 2,5, 3,0 resp. 3,8 microgram/ml. De absorptie per orale suspensie wordt kwantitatief niet merkbaar beïnvloed door eventueel gelijktijdige voedselopname. De absorptie kan hierdoor wel enigszins worden vertraagd. Na intramusculaire injectie van 600 mg clindamycinefosfaat worden piekserumspiegels van clindamycine waargenomen die liggen tussen 5 en 10 microgram/ml, in een periode van 1 tot 4 uur na toediening. Na een intraveneuze infusie van 300 mg in 10 min., resp. 600 mg in 20 min., wordt op het einde van de infusie een piekserumspiegel verkregen van 7 microgram/ml, resp. 10 microgram/ml.

Tabel 1 hieronder geeft de gemiddelde piekserumspiegels na toediening van clindamycinefosfaat wer. Clindamycine-serumspiegels kunnen boven de *in vitro* minimale remmingsconcentraties voor de meeste gevoelige micro-organismen worden gehandhaafd door toediening van clindamycinefosfaat

om de 8 tot 12 uur bij volwassenen en om de 6 tot 8 uur bij kinderen ouder dan 3 jaar door een continue intraveneuze infusie. Een constante spiegel wordt bereikt na de derde dosis.

Tabel 1

Dosering	Concentratie clindamycine (microgram/ml)	Concentratie clindamycinefosfaat (microgram/ml)
<i>Volwassenen (na steady state)</i>		
300 mg I.V. in 10 min. om de 8 u.	7	15
600 mg I.V. in 20 min. om de 8 u.	10	23
900 mg I.V. in 30 min. om de 12 u.	11	29
1200 mg I.V. in 45 min. om de 12 u.	14	49
300 mg I.M. om de 8 u.	6	3
600 mg I.M. om de 12 u. ¹	9	3
<i>Kinderen ouder dan 3 jaar (eerste dosis)¹</i>		
5-7 mg/kg I.V. in 1 u.	10	
3-6 mg/kg I.M.	4	
5-7 mg/kg I.M.	8	
¹ Patiënten in deze groep werden behandeld voor bestaande infecties.		

Distributie

De eiwitbinding ligt tussen de 40 en 90 %. Geen accumulatie kon worden vastgesteld bij orale toediening. Clindamycine dringt gemakkelijk door in de meeste lichaamsvloeistoffen en weefsels. In het botweefsel wordt ca. 40 % (20-75 %) van de serumspiegel bereikt, in de moedermelk 50-100 %, in het synoviale vloeistof 50 %, in het sputum 30-75 %, in het peritoneale vloeistof 50 %, in het foetale bloed 40 %, in pus 30 %, in het pleurale vloeistof 50-90 %. Clindamycine dringt echter niet door in de cerebrospinale vloeistof, ook niet in geval van meningitis.

Biotransformatie

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

Clindamycine heeft een halfwaardetijd van ca. 1½ - 3½ uur. Deze wordt enigszins verlengd bij patiënten met sterk gereduceerde lever- of nierfunctie. Het doseringsschema hoeft echter niet te worden aangepast bij matige of matig-ernstige nier- of leverfunctiestoornissen.

Clindamycine wordt relatief sterk gemetaboliseerd.

Eliminatie

De uitscheiding in de urine bedraagt 10-20 % en in de feces ca. 4 % in microbiologisch-actieve vorm. Het overige wordt uitgescheiden als biologisch niet-actieve metabolieten. De uitscheiding gebeurt vooral via gal en feces.

Obese pediatrische patiënten van 2 tot jonger dan 18 jaar en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar
Farmacokinetisch onderzoek in obese pediatrische patiënten (2 tot 18 jaar) en jongvolwassenen (18-20 jaar) laat zien dat de klaring en het distributievolumen van clindamycine, genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht, vergelijkbaar zijn tussen patiënten met en zonder obesitas.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Lange termijn studies met betrekking tot carcinogeniciteit bij dieren zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dalacin C 150 mg en 300 mg, capsules

Maiszetmeel, lactosemonohydraat, talk (E553b), magnesiumstearaat (E470b).
De gelatinecapsules bevatten gelatine en titaandioxide (E171) als kleurstof.
Niet-vluchtige bestanddelen van de inkt: schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol (E1520).

Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Sucrose, ethylparahydroxybenzoaat (E214), poloxamer 188, kersenaroma, simethicon en water.

Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie

Benzylalcohol, natriumedetaat, water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen zijn fysisch onverenigbaar met clindamycinefosfaat: ampicilline, natriumfenytoïne, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaten en magnesiumsulfaat.

6.3 Houdbaarheid

Capsules: 5 jaar
Granulaat voor orale suspensie (vóór reconstitutie): 3 jaar
Oplossing voor injectie (onverdund): 2 jaar

Granulaat voor orale suspensie: houdbaarheid na reconstitutie

Na reconstitutie is de orale suspensie 14 dagen houdbaar.

Oplossing voor injectie: houdbaarheid na verdunning

Zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dalacin C 150 mg, capsules: 100 capsules in een PVC/Al blisterverpakking.
Dalacin C 300 mg, capsules: 16 capsules in een PVC/Al blisterverpakking.
Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie: fles met 80 ml na reconstitutie. Deze is verpakt in een amberkleurige glazen flacon voorzien van een plastic dop.
Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie: 1 x 2 ml glazen ampul.

Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie: 1 x 4 ml glazen ampul.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Granulaat voor orale suspensie

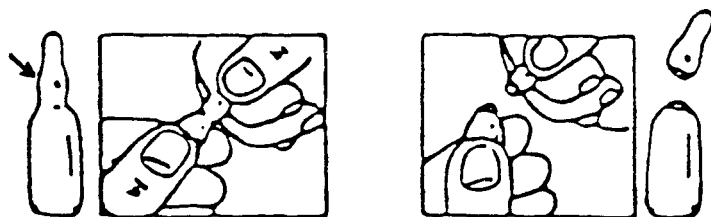
Vóór aflevering dient 60 ml gezuiverd water toegevoegd te worden. Voeg eerst een groot gedeelte van het gezuiverde water toe en schud krachtig; voeg daarna de rest van het water toe en schud tot de suspensie homogeen verdeeld is.

De gereconstitueerde suspensie moet beneden 30 °C bewaard worden. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Oplossing voor injectie

Aanwijzingen voor het openen van de ampul.

Oefen druk uit op de ampul met het puntje naar u gekeerd zoals aangegeven op de tekening.



Verdunning en infusiesnelheid voor intraveneus gebruik

Alvorens intraveneus toe te dienen, dient clindamycinefosfaat te worden verdund. De concentratie van clindamycine in het verdunningsmiddel mag niet meer bedragen dan 18 mg per ml en de infusiesnelheid mag de 30 mg per minuut niet overschrijden. Normale infusiesnelheden worden hieronder weergegeven in tabel 2:

Tabel 2

Dosis (mg)	Verdunningsmiddel (ml)	Tijd (min)
300	50	10
600	50	20
900	50-100	30
1200	100	40

Intraveneuze infusies van meer dan 1200 mg in één uur zijn af te raden.

Houdbaarheid na verdunning

Indien de verdunning niet onder strikte aseptische condities plaatsvindt, dient de houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing voor injectie vanuit microbiologisch oogpunt te worden beperkt tot maximaal 24 uur, mits bewaard in de koelkast (2-8 °C). Bij bewaring buiten de koelkast is de bewaartermijn beperkt tot maximaal 6 uur. Algemeen wordt aangeraden om zodanig te werken dat de kans op microbiologische contaminatie zo gering mogelijk is.

Verenigbaarheden en stabiliteit

Oplossingen van clindamycinefosfaat in glucose 5% in water en in natriumchlorideoplossingen, waaraan één van de volgende antibiotica in gebruikelijke concentratie wordt toegevoegd, blijven minstens 24 uur stabiel: amikacinesulfaat, aztreonam, cefamandolenaafaat, natriumcefazoline, natriumcefotaxime, natriumcefoxitine, natriumceftazidime, natriumceftizoxime, gentamicinesulfaat, netilmicinesulfaat, piperacilline en tobramycine.

De verenigbaarheid en de stabiliteit van deze mengsels kunnen variëren afhankelijk van de concentratie en andere voorwaarden.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dalacin C 150 mg, capsules	RVG 05871
Dalacin C 300 mg, capsules	RVG 14457
Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie	RVG 06354
Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 06903

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Dalacin C 150 mg, capsules:	16 oktober 1969
Dalacin C 300 mg, capsules:	10 november 1989
Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie:	23 februari 1972
Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie:	5 november 1976

Datum van laatste verlenging:

Dalacin C 150 mg, capsules:	16 oktober 2014
Dalacin C 300 mg, capsules:	10 november 2014
Dalacin C 150 mg/ml, oplossing voor injectie:	5 november 2016
Dalacin C 75 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie:	23 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 19 september 2024.