

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine EG 300 mg harde capsules.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat clindamycinehydrochloride overeenkomend met 300 mg clindamycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 228,57 mg lactosemonohydraat (bij benadering).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Poederblauwe capsules.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, die voornamelijk herhaaldelijk voorkomen en niet reageren op eerstelijnsantibiotica, en als alternatieve behandeling in geval van een penicillineallergie bij patiënten met infecties veroorzaakt door grampositieve aerobe bacteriën. Het is ook geïndiceerd voor ernstige infecties veroorzaakt door gevoelige anaerobe pathogenen (zie rubriek 5.1).

- Pneumonie
- Chronische sinusitis te wijten aan anaerobe bacteriën
- Tonsillitis
- Infecties van de huid en de weke weefsels
- Bot- en gewrichtsinfecties zoals osteomyelitis en septische artritis
- Infecties van het bekken en genitaliën bij de vrouw zoals endometritis, onderhuidse infecties, perivaginale infecties, tubo-ovariële abcessen en salpingitis. Dient te worden behandeld in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen gramnegatieve aerobe bacteriën.
- Intra-abdominale infecties waaronder peritonitis en abdominaal abces. Dient te worden behandeld in combinatie met een antibioticum dat effectief is tegen gramnegatieve aerobe bacteriën.

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

Er dient aandacht te worden besteed aan de richtlijnen over correct gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen, adolescenten ouder dan 12 jaar en ouderen:*

De gebruikelijke dosering is 150 – 450 mg elke 6 uren afhankelijk van de ernst van de infectie. Voor doseringen lager dan 300 mg zijn andere presentaties van clindamycine beschikbaar.

*Dosering bij ouderen*

Verlaging van de dosering van clindamycine kan vereist zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie vanwege verlenging van de serumhalfwaardetijd van dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Dit is vooral belangrijk bij parenterale toediening.

*Pedriatische patiënten (ouder dan 1 maand)*

De gebruikelijke dagelijkse dosering bedraagt 12 - 24 mg/kg verdeeld over 4 toedieningen.

Clindamycine harde capsules zijn niet geschikt voor kinderen die ze niet in hun geheel kunnen inslikken. Het gebruik van de capsules in hun geheel is mogelijk niet geschikt om de exacte dosis in mg/kg te bekomen die vereist is voor de behandeling van kinderen.

Clindamycine dient te worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas. De totale dagelijkse dosis mag de maximale aanbevolen dosering voor volwassenen niet overschrijden.

*Dosering bij gestoorde nierfunctie*

Er is geen aanpassing nodig van de dosis clindamycine bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

De dosering en wijze van toediening wordt bepaald door de ernst en gevoeligheid van het (de) veroorzakende organisme(n) en de toestand van de patiënt. Zoals voor alle antibiotica moeten bij ernstige infecties *in vitro* gevoeligheidstesten worden uitgevoerd. Er zijn alternatieve formuleringen van clindamycine beschikbaar voor de behandeling van kinderen voor wie de capsules niet geschikt zijn of voor doses die niet kunnen worden bereikt met deze farmaceutische vorm. In geval van een ernstige klinische status wordt parenterale therapie verkozen boven orale therapie.

*Opmerking:* in geval van bèta-hemolytische streptokokkeninfecties dient de behandeling met clindamycine capsules ten minste 10 dagen te worden voortgezet om de kans op latere reumatische koorts of glomerulonefritis te verminderen.

De behandelingsduur is afhankelijk van de klinische respons van de patiënt. Echter, vanwege het risico op ernstige verstoring van de fecale flora en de gevolgen daarvan (zie rubriek 4.4) dient de behandeling minimaal te blijven. Indien verlengde behandeling als onvermijdbaar wordt beschouwd, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal in te nemen. Orale capsules dienen niet te worden gedeeld en dienen rechtopstaand te worden ingenomen met een glas water.

De mate van absorptie van de capsules wordt niet waarneembaar beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

Overgevoeligheid

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) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Indien er een overgevoelighedsreactie 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).

#### Gebruik bij patiënten met atopisch syndroom

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Clindamycine EG bij atopische patiënten bijv. astma en allergie.

#### Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile*

Clindamycine dient enkel gebruikt te worden voor de behandeling van ernstige infecties en wanneer het mogelijke voordeel van het gebruik van clindamycine opweegt tegen het risico van antibioticageassocieerde diarree of colitis, dat zich kan ontwikkelen tot pseudomembraneuze colitis, peritonitis, shock, toxische megacolon en overlijden.

Studies tonen aan dat (een) toxine(s) geproduceerd door clostridia (vooral *Clostridium difficile*) de belangrijkste oorzaak is van met antibiotica geassocieerde colitis. Deze studies tonen ook aan dat deze toxigene clostridium doorgaans gevoelig is *in vitro* voor vancomycine. Wanneer 125-500 mg vancomycine viermaal per dag oraal wordt toegediend, worden een snelle afwezigheid van de toxine in de fecesmonsters en een gelijktijdig herstel van de diarree waargenomen.

Een behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, wat leidt tot overwoekering van *Clostridium difficile*. Dit werd gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, met inbegrip van clindamycine. *Clostridium difficile* produceert toxines A en B die bijdragen tot het ontstaan van met *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) en is een primaire oorzaak van “antibioticum-geassocieerde colitis”.

Het is belangrijk rekening te houden met de diagnose van CDAD bij patiënten die diarree hebben na de toediening van antibacteriële middelen. Dit kan evolueren naar colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8), die kan gaan van lichte tot fatale colitis. Als antibioticum-geassocieerde diarree of antibioticum-geassocieerde colitis vermoed of bevestigd wordt, moet een lopende behandeling met antibacteriële middelen, inclusief clindamycine, stopgezet worden en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen in gang gezet worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn in dit geval gecontra-indiceerd.

Pseudomembraneuze colitis kan binnen twee of drie weken optreden na de toediening van clindamycine. Deze intestinale complicaties zullen ernstiger en meer levensbedreigend zijn bij oudere of verzwakte patiënten. De diagnose wordt meestal vastgesteld door het herkennen van de klinische symptomen, maar kan bewezen worden door endoscopische uiting van pseudomembraneuze colitis. Stoelgangcultuur voor *Clostridium difficile* en/of analyse voor toxine producerende *Clostridium difficile* kan handig zijn om een diagnose te stellen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer clindamycine wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, met name colitis. Als diarree of colitis voorkomt tijdens de behandeling, dient het gebruik van clindamycine onmiddellijk gestaakt te worden en dienen er passende diagnostische en therapeutische maatregelen te worden genomen. Er dient opgemerkt te worden dat de eerste symptomen van deze intestinale complicaties van de behandeling met clindamycine vertraagd kunnen optreden tot enkele weken na stopzetting van de behandeling. De meest voorkomende geïmpliceerde oorzaak is een overgroei van toxine producerende *Clostridium difficile* als gevolg van verstoring van de darmflora door clindamycine.

Clindamycine capsules mogen niet gebruikt worden bij patiënten met diarree of een inflammatoire darmziekte.

#### Lever- en nierfunctietests tijdens langdurige behandelingen

Bij langdurig gebruik dienen de lever- en nierfunctie en het bloed te worden gecontroleerd. Dergelijke controle is ook aanbevolen bij pasgeborenen en zuigelingen. De veiligheid en juiste dosering voor zuigelingen van minder dan één maand oud werden niet vastgesteld. Acut nierletsel, waaronder acut nierfalen, werd 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).

Lever- en nierinsufficiëntie: bij ernstig verminderde werking van de nieren kunnen de maximale plasmawaarden van clindamycine tot driemaal hoger zijn dan normaal en de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd. Verminderde dosis en/of verlengde doseringsintervallen dienen te worden overwogen. Bij matig tot ernstig verminderde werking van de lever zijn de piekplasmawaarden van clindamycine hoger dan normaal en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Verminderde dosis en/of verlengde dosisintervallen dienen te worden overwogen.

Clindamycine serumwaarden dienen te worden bepaald. Periodieke lever- en nierfunctietests en hematologische tests dienen te worden uitgevoerd tijdens langdurige behandeling.

#### Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van clindamycine kan resulteren in een overgroei van niet-gevoelige organismen, voornamelijk gisten. Langdurige toediening antibiotica kan resulteren in superinfectie als gevolg van antibiotica resistente micro-organismen.

#### Diffusie naar cerebrospinale vloeistof

Clindamycine passeert de bloed-hersenbarrière niet. Daarom dient clindamycine niet gebruikt te worden bij complicaties waaronder meningeale infecties.

#### Kruisresistentie

Er dient eveneens rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van kruisresistentie tegen macroliden en lincosamiden voor enkele individuele bacteriële stammen (zie rubriek 5.1).

Clindamycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met acute virale infecties van de luchtwegen. Clindamycine dient te worden voorbehouden voor ernstige infecties, waarbij minder toxische antibiotica als niet geschikt worden beschouwd.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Lactose-intolerantie: Clindamycine capsules bevatten lactose; patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Clindamycine toegediend via injectie heeft neuromusculair blokkerende eigenschappen die de werking van andere neuromusculaire blokkers kan versterken. Het dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten die met deze middelen worden behandeld.

*In vitro* werd antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erythromycine en zijn chemisch verwante macroliden. Vanwege een mogelijke klinische betekenis mogen beide geneesmiddelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Clindamycine mag niet gelijktijdig met erythromycine worden voorgeschreven.

#### Vitamine K-antagonisten

Verhoogde waarden van bloedstollingstesten (PT/INR) en/of bloeding werden gemeld bij patiënten behandeld met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluïndion). Bloedstollingstesten dienen daarom vaak gecontroleerd te worden bij patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten.

#### Gelijktijdige toediening van clindamycine met CYP3A4 en CYP3A5-inhibitoren

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 tot zijn belangrijkste metaboliet, clindamycinesulfoxide, en zijn minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine. De klaring van clindamycine kan dus worden verminderd door remmers van CYP3A4 en CYP3A5 en versneld door inductoren van deze iso-enzymen. In aanwezigheid van krachtige inductoren van CYP3A4 zoals rifampicine, dient toezicht te worden gehouden op een verlies van werkzaamheid.

Volgens *in vitro* studies is clindamycine geen remmer van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP2D6 en slechts een matige remmer van CYP3A4. Het is dus onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties bestaan tussen clindamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze CYP-enzymen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Reproductiestudies uitgevoerd bij ratten en konijnen na toediening van clindamycine via orale en subcutane weg hebben geen verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus aangetoond, tenzij bij doseringen die toxiciteit veroorzaakten bij de moeder. Reproductiestudies bij dieren zijn niet altijd voldoende om te oordelen over de toxiciteit bij de mens.

Clindamycine dringt bij mensen door de placenta. Na toediening van meerdere doses bedroegen de amniotische vloeistofconcentraties ongeveer 30% van de bloedconcentraties bij de moeder.

In klinische studies met zwangere vrouwen werd de systemische toediening van clindamycine gedurende het tweede en derde trimester niet geassocieerd met een verhoogde frequentie van congenitale afwijkingen. Er bestaan geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap.

Clindamycine mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien absoluut noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Clindamycine wordt uitgescheiden in de moedermelk na systemische inname (zie rubriek 5.2) en kan onbedoelde effecten hebben op de microbiota van baby's die borstvoeding krijgen van blootgestelde moeders gerelateerd aan de blootstelling in het maag-darmstelsel

Er moet worden besloten of de borstvoeding dient te worden gestaakt ofwel of de behandeling met clindamycine moet worden onderbroken/afgebroken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de moeder..

#### Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten behandeld met oraal toegediend clindamycine brachten geen effecten op de vruchtbaarheid of het copulatievermogen aan het licht.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen werden ervaren door ongeveer 8% van de patiënten, voornamelijk als diarree.

De tabel hieronder somt de bijwerkingen op die geconstateerd werden in klinische onderzoeken en tijdens de bewaking na het in de handel brengen, per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De frequentiecategorieën worden bepaald aan de hand van volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); 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 iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Pseudomembrane uze colitis*#				<i>Clostridium difficile</i> colitis*, vaginale infectie*
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>						Agranulocytose* neutropenie*, trombocytopenie* leukopenie*, eosinofilie
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>						Anafylactische shock*, anafylactoïde reactie*, anafylactische reactie*, overgevoeligheid*
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>						Dysgeusie
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>		Diarree, Buikpijn	Braken, Misselijkheid			Slok darm-zweren*‡, oesofagitis*‡,
<b>Lever- en galaandoeningen</b>						Geelzucht*
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>			Maculo- papuleuze uitslag, urticaria			Toxische epidermale necrolyse (TEN)*, stevens- johnsonsyndroom (SJS)*, geneesmiddelen- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, acute gegeneraliseerde

Samenvatting van de productkenmerken

						exanthemateuze pustulosis (AGEP)*, angio-oedeem*, exfoliatieve dermatitis*, bulleuze dermatitis*, erythema multiforme*, pruritus morbilliforme uitslag*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>						Acuut nierletsel#
<b>Onderzoeken</b>		Abnormale leverfunctietest				

\* Bijwerkingen vastgesteld na het in de handel brengen.

‡ Bijwerkingen gelden alleen bij orale toediening.

# 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

**Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

**4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken en diarree.

In gevallen van overdosering die geleid zouden hebben tot bijwerkingen dient de behandeling te worden stopgezet en dient de gebruikelijke behandeling in noodgevallen te worden toegepast, inclusief corticosteroïden, adrenaline en antihistaminica.

De biologische serumhalfwaardetijd van clindamycine is 2,4 uur. Clindamycine kan niet gemakkelijk uit het bloed worden verwijderd door dialyse of peritoneale dialyse.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica voor systemisch gebruik, Lincosamiden  
ATC-code: J01FF01

Werkingsmechanisme:

Clindamycine is een lincosamide antibioticum met een bacteriostatische werking tegen grampositieve aerobe bacteriën en een breed spectrum van anaerobe bacteriën. Lincosamiden zoals clindamycine binden aan de 50S subunit van het bacteriële ribosoom net zoals macroliden als erythromycine en remmen de vroege fasen van de eiwitsynthese. De werking van clindamycine is voornamelijk bacteriostatisch, hoewel het in hoge concentraties een langzame bactericide werking hebben kan tegen gevoelige stammen.

Resistentiemechanismen:

Resistentie voor clindamycine kan te wijten zijn aan de volgende mechanismen:

Resistentie voor stafylokokken en streptokokken is vaak gebaseerd op methylgroepen die meer en meer binden aan het 23S rRNA (zogenaamde constitutieve MLS<sub>B</sub>-resistentie), waardoor de bindende affiniteit van clindamycine voor het ribosoom sterk verminderd is. Minder vaak voorkomende resistentiemechanismen zijn modificatie van het antibioticum en actieve efflux.

Stammen met constitutieve MLS<sub>B</sub>-resistentie tonen volledige kruisresistentie van clindamycine met lincomycine, macroliden (bijv. azitromycine, claritromycine, erythromycine, roxitromycine, spiramycine) alsook streptogramin B.

Er is kruisresistentie van pathogenen tegen clindamycine en lincomycine. De meerderheid van methicilline-resistente *S. aureus* (MRS<sub>A</sub>) toont de constitutieve MLS<sub>B</sub> soortresistentie en is daarom resistent tegen clindamycine. Infecties veroorzaakt door macrolide-resistente stafylokokken dienen niet behandeld te worden met clindamycine, ook wanneer er *in-vitro* gevoeligheid bewezen was, omdat behandeling zou kunnen leiden tot selectie van mutanten met constitutieve MLS<sub>B</sub>-resistentie.

Breekpunten bij gevoeligheidstesten:

- De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie omtrent resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient advies van een expert te worden gevraagd als de lokale prevalentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel, bij ten minste sommige infecties, twijfelachtig is. Vooral bij ernstige infecties of falen van de behandeling wordt een microbiologische diagnose met verificatie van de ziekteverwekker en zijn gevoeligheid voor clindamycine aanbevolen.
- Resistentie wordt gewoonlijk gedefinieerd aan de hand van interpretatiecriteria voor gevoeligheid (breekpunten) opgesteld door de Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) voor systemisch toegediende antibiotica.
- De breekpunten van de Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) worden hieronder weergegeven.

**Tabel 1. EUCAST Interpretatiecriteria voor gevoeligheid voor clindamycine (2022-01-01, v12.0)**

Organisme	Minimale remmende concentratie breekpunten (MIC breakpoints) (mg/L)	
	Gevoeligheid (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Bacillus spp. except B. anthracis</i>	1	1
<i>Bacteroides spp.</i>	(4) <sup>1</sup>	(4) <sup>1</sup>
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25	0,25
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25	0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,25	0,25
<i>Prevotella spp.</i>	0,25	0,25



Samenvatting van de productkenmerken

<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Viridans group streptococci</i>	0,5	0,5

De meest recente interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests die goedgekeurd werden door de CHMP/CMDh staan vermeld op de website van het EMA en zijn beschikbaar op de volgende URL:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s):

De werkzaamheid is gerelateerd aan de periode waarin het niveau van het agens boven de minimaal inhiberende concentratie (MIC) van de ziekteverwekker (%T/MIC) ligt.

Antimicrobiële activiteit

**Van clindamycine werd aangetoond dat het een *in-vitro* activiteit heeft tegen isolaten van de volgende organismen:**

Aerobe bacteriën

Grampositieve bacteriën:

- *Staphylococcus aureus* (methicillinegevoelige isolaten)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (methicillinegevoelige isolaten)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillinegevoelige isolaten)
- Bètahemolytische streptokokken groepen A, B, C en G
- Streptokokken van de "viridans"-groep
- *Corynebacterium spp.*

Gramnegatieve bacteriën

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobe bacteriën

Grampositieve bacteriën

- *Actinomyces species*
- *Clostridium spp.* (behalve *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium) spp.*
- *Peptococcus species*
- *Peptostreptococcus species* (*Fingoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*

Gramnegatieve bacteriën

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

**Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:**

Aerobe bacteriën

Grampositieve bacteriën

- *Staphylococcus aureus* (methicillinegevoelige isolaten)
- Coagulase-negatieve stafylokokken (behalve methicillineresistente isolaten)
- *Streptococcus pneumoniae* (behalve penicillineresistente isolaten)

Gramnegatieve bacteriën

- *Moraxella catarrhalis*

Anaerobe bacteriën

Gramnegatieve bacteriën

- *Bacteroides fragilis*

**Intrinsiek resistente organismen**

Aerobe bacteriën

Grampositieve bacteriën

- *Coagulase-negatieve stafylokokken (methicillineresistente isolaten)*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Gramnegatieve bacteriën

- *Haemophilus influenzae*

Anaerobe bacteriën

Grampositieve bacteriën

- *Clostridium difficile*

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Studies naar de serumconcentratie met een orale dosis van 150 mg bij 24 normale volwassen vrijwilligers hebben aangetoond dat clindamycine snel geabsorbeerd werd na orale toediening. Na 45 minuten werd een gemiddelde piekserumspiegel van 2,5 µg/ml bereikt: de serumspiegel bedroeg gemiddeld 1,51 µg/ml na 3 uur en 0,70 µg/ml na 6 uur. Clindamycine wordt na orale toediening vrijwel volledig (90%) geabsorbeerd en de serumconcentraties worden niet significant beïnvloed door gelijktijdige voedselinname; de serumconcentraties zijn uniform en voorspelbaar van persoon tot persoon en van dosis tot dosis. Studies naar de serumconcentraties na meervoudige doses clindamycine gedurende 14 dagen wijzen niet op accumulatie of gewijzigd metabolisme van het geneesmiddel.

De serumhalfwaardetijd van clindamycine is iets langer bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen.

De serumconcentraties van clindamycine namen lineair toe met een hogere dosis. De serumconcentraties zijn hoger dan de MIC (minimale inhiberende concentraties) voor de meeste organismen gedurende ten minste zes uur na toediening van de normaal aanbevolen dosering.

Ongeveer 90% van een dosis clindamycinehydrochloride wordt geabsorbeerd vanuit het maagdarmlkanaal. Plasmaconcentraties van 2 tot 3 mg/L worden bereikt binnen een uur na een dosis van 150 mg clindamycine. De mate van absorptie wordt niet significant verminderd door de aanwezigheid van voedsel in de maag, maar de absorptiesnelheid kan afgenomen zijn.

Distributie

Clindamycine wordt wijd verspreid over de meeste lichaamsvloeistoffen en weefsels (inclusief bot), maar bereikt geen significante concentraties in de cerebrospinale vloeistof. Het diffundeert via de placenta in de foetale circulatie en komt in de moedermelk. Er werden concentraties in menselijke moedermelk vastgesteld tot 3,8 µg/ml, kort na een IV-toediening van 600 mg, die terugvielen tot ca 1 µg/ml na ca 2 u. De C<sub>max</sub> na orale toediening is niet gekend, maar er werden niveaus vastgesteld in melk tot 1,2 µg/ml na orale toediening van 150 mg. Hoge concentraties komen voor in de gal.

Het hoopt zich op in leukocyten en macrofagen. Ongeveer 40-90% van clindamycine in de circulatie is gebonden aan plasma-eiwitten. Het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 1,1 l/kg.

### Biotransformatie

*In vitro* studies van de lever bij de mens en intestinale microsomen wijzen erop dat clindamycine voornamelijk wordt geoxideerd door CYP3A4, met een geringe bijdrage van CYP3A5, waarbij clindamycinesulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethylclindamycine, worden gevormd. De gemiddelde biologische halfwaardetijd is 2,4 uur.

Clindamycine wordt, voornamelijk in de lever, omgezet in de actieve N-demethyl en sulfoxide metabolieten en een aantal inactieve metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd van plasma is 2 – 3 uren, hoewel deze verlengd kan zijn bij pasgeborenen, met name wanneer deze prematuur zijn, en bij patiënten met matige tot ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Ongeveer 10% van de stof wordt uitgescheiden in de urine in zijn actieve vorm en ongeveer 4% wordt uitgescheiden in de ontlasting; de rest wordt uitgescheiden als inactieve metabolieten. Clindamycine wordt niet effectief uit het bloed verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

### Eliminatie

Ongeveer 10% van de stof wordt in zijn actieve vorm uitgescheiden in de urine en ongeveer 3,6% in de ontlasting; de rest wordt uitgescheiden als inactieve metabolieten. Doses tot 2 gram clindamycine per dag gedurende 14 dagen werden door gezonde vrijwilligers goed verdragen, behalve dat de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen groter was bij hogere doses. Er worden geen significante concentraties in de cerebrospinale vloeistof bereikt, zelfs bij ontstoken hersenvliezen.

Farmacokinetisch onderzoek bij oudere vrijwilligers (61-79 jaar) en jongere volwassenen (18-39 jaar) toont aan dat de farmacokinetiek van clindamycine (klaring, eliminatiehalfwaardetijd, distributievolume en oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdscurve) na IV-toediening van clindamycinefosfaat niet door de leeftijd alleen wordt gewijzigd. Na orale toediening van clindamycine stijgt de eliminatiehalfwaardetijd naar circa 4 uur (tussen 3,4-5,1 uur) bij de ouderen versus 3,2 uur (tussen 2,1-4,2 uur) bij de jongere volwassenen. Er is echter geen verschil in mate van absorptie tussen de leeftijdsgroepen en er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen met een normale leverfunctie en normale (naar leeftijd) nierfunctie.

### Bijzonderheden bij patiënten

#### *Ouderen:*

De halfwaardetijd, verdelingsvolume en klaring en mate van absorptie na toediening van clindamycine veranderen niet bij een hogere leeftijd.

#### *Bij patiënten met verminderde nierfunctie:*

Bij de aanwezigheid van nierziekten is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd; een vermindering in dosering is echter niet nodig in geval van een milde tot matige nierfunctiestoornis.

#### *Bij patiënten met verminderde leverfunctie:*

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie is de halfwaardetijd verlengd, maar wanneer de dosis om de 8 uur gegeven werd, is nauwelijks accumulatie waargenomen. Dosisvermindering is gewoonlijk niet noodzakelijk bij patiënten met verminderde leverfunctie.

#### *Obese pediatrische patiënten van 2 tot jonger dan 18 jaar en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar*

Een analyse van farmacokinetische gegevens bij obese pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar) en bij obese jongvolwassenen (18 tot 20 jaar) heeft aangetoond dat de klaring en het

Samenvatting van de productkenmerken

distributievolume van clindamycine genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht vergelijkbaar zijn, ongeacht de obesitas.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er is geen bewijs van teratogene effecten bij dieren of mensen.

#### *Carcinogenese*

Langetermijnstudies bij dieren werden niet uitgevoerd met clindamycine om het carcinogene potentieel te evalueren.

#### *Mutagenese*

Uitgevoerde genotoxiciteitstesten waren onder andere een micronucleustest bij ratten en een *Ames Salmonella* reversietest. Beide testen waren negatief.

#### *Reproductietoxiciteit*

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten die oraal werden behandeld met 300 mg/kg/dag (ongeveer 1.1 keer de hoogste aanbevolen volwassen menselijke dosering gebaseerd op mg/m<sup>2</sup>) vertoonden geen effecten op de vruchtbaarheid of de reproductie.

Embryo-foetale ontwikkelingsstudies, uitgevoerd bij ratten na orale toediening en bij ratten en konijnen na subcutane toediening, hebben geen ontwikkelingstoxiciteit aangetoond behalve bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Inhoud capsule**

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat  
Talk

#### **Onder- en bovenkant capsule**

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Patentblauw V (E131)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaringscondities.

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

Blisterverpakkingen gemaakt van PVC / PE / PVDC aluminiumfolie  
Verpakkingsgrootten: 4, 8, 16, 20, 24, 30, 32, 40 en 100.

Samenvatting van de productkenmerken

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE386346

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/02/2011  
Datum van laatste verlenging: 30/10/2014

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

Datum van de goedkeuring van de tekst: 06/2023.  
Datum van herziening van de tekst: 11/2022.