

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clindamycine Fresenius Kabi 150 mg/ml oplossing voor injectie/ concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie/ concentraat voor oplossing voor infusie bevat 150 mg clindamycine (in de vorm van fosfaat).

Elke ampul met 2 ml bevat 300 mg clindamycine.

Elke ampul met 4 ml bevat 600 mg clindamycine.

Elke ampul met 6 ml bevat 900 mg clindamycine.

Hulpstoffen met gekende werking:

Dit geneesmiddel bevat 9 mg benzylalcohol en 8,5 mg natrium per ml. Dit natriumgehalte komt overeen met 0,43% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/ concentraat voor oplossing voor infusie.

Het geneesmiddel is een heldere en kleurloze tot lichtgeel gekleurde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine Fresenius Kabi 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 (bvb. in het geval van allergieën voor penicillines). Bij anaerobe infecties kan een behandeling met clindamycine als middel van eerste keus worden overwogen.

- Stafylokokkeninfecties van bot en gewrichten, zoals osteomyelitis en septische artritis
- Chronische sinusitis, veroorzaakt door anaerobe micro-organismen
- Infecties van de onderste luchtwegen, zoals:
 - aspiratiepneumonie, longabces, necrotiserende pneumonie en empyeem
 - in het geval van veronderstelde poly-bacteriële longinfecties kan een middel met adequate activiteit ook als adjuvante therapie worden gebruikt teneinde mogelijk aanwezige Gram-negatieve bacteriën te bestrijden.
- Intra-abdominale infecties, zoals peritonitis en buikabces, waarbij clindamycine de aangewezen keuze is als behandeling in combinatie met een antibioticum met een goede werking tegen aerobe Gram-negatieve bacteriën.
- Infecties van het bekken en de vrouwelijke geslachtsorganen, zoals PID, endometritis, perivaginale infecties, abcessen in de eileiders/eierstokken, salpingitis, cellulitis van het

bekken, wanneer tegelijkertijd een ander antibioticum met een goede werking tegen aerobe Gram-negatieve bacteriën wordt toegediend.

- Infecties van huid en weke delen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

- voor de behandeling van ernstige infecties (zoals intra-abdominale infecties, infecties van het vrouwelijke bekken of andere ernstige infecties):
12 tot 18 ml Clindamycine Fresenius Kabi per dag (overeenstemmend met 1800 tot 2700 mg clindamycine) in 2 tot 4 gelijke doses, doorgaans in combinatie met een antibioticum met een goede werking tegen aerobe Gram-negatieve bacteriën.
- voor de behandeling van minder complexe infecties:
8 tot 12 ml Clindamycine Fresenius Kabi per dag (overeenstemmend met 1200 tot 1800 mg clindamycine) toegediend in drie of vier gelijke doses.

Doorgaans bedraagt de dagelijkse maximumdosis voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar 18 ml Clindamycine Fresenius Kabi (overeenstemmend met 2700 mg clindamycine) in 2 tot 4 gelijke doses. Bij levensbedreigende infecties zijn doses tot 4800 mg/dag gegeven.

Enkelvoudige intramusculaire (i.m.) injecties met meer dan 600 mg worden niet aanbevolen en ook toediening van meer dan 1,2 g met één infuus over een periode van één uur wordt niet aanbevolen.

Als alternatief kan het geneesmiddel in de vorm van een enkelvoudig snel lopend infuus van de eerste dosis, gevolgd door een continu intraveneus (i.v.) infuus, worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Kinderen (ouder dan 1 maand tot 12 jaar):

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

Ernstiger infecties: 25-40 mg/kg/dag in drie of vier gelijke doses. Bij ernstige infecties wordt aanbevolen dat kinderen, ongeacht het lichaamsgewicht, niet minder dan 300 mg/dag toegediend krijgen.

Oudere patiënten:

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige tot ernstige leveraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd van clindamycine langer. Doorgaans hoeft de dosering niet te worden verlaagd als Clindamycine Fresenius Kabi om de 8 uur wordt toegediend. Bij patiënten met een ernstige graad van leverinsufficiëntie moet de plasmaconcentratie van clindamycine echter gecontroleerd

worden. Afhankelijk van de resultaten kan dit een dosisverlaging of een langere periode tussen de doses noodzakelijk maken.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij een nieraandoening is de eliminatiehalfwaardetijd langer. Bij een licht of matig gestoorde nierfunctie hoeft de dosis echter niet te worden verlaagd. Toch moet bij patiënten met een ernstige graad van nierinsufficiëntie of anurie de plasmaconcentratie gecontroleerd worden. Afhankelijk van de resultaten kan dit een dosisverlaging of een langere periode, van 8 of zelfs 12 uur, tussen de doses noodzakelijk maken.

Dosering bij hemodialyse

Clindamycine kan niet met hemodialyse worden verwijderd. Daarom zijn er voor of na hemodialyse geen bijkomende doses noodzakelijk.

Duur van de behandeling

In het geval van bewezen of zelfs vermoedelijke infecties met β -hemolytische streptokokken, moet de behandeling met Clindamycine Fresenius Kabi gedurende ten minste 10 dagen worden voortgezet.

Aangezien dit geneesmiddel benzylalcohol bevat, mag het niet langer dan 7 dagen worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij een langere behandelingsduur vereist is (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Clindamycine Fresenius Kabi wordt met een intramusculaire injectie of intraveneus infuus toegediend.

Clindamycine Fresenius Kabi **moet** vóór i.v. toediening worden verdund en moet over een periode van ten minste 10-60 minuten met een infuus worden toegediend. De concentratie mag maximaal 18 mg clindamycine per ml oplossing zijn.

Voor intramusculaire toediening dient Clindamycine Fresenius Kabi onverdund te worden gebruikt.

Voor de instructies voor de verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor clindamycine of lincomycine (kruisallergie bestaat) of voor een van de hulpstoffen, opgelijst in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Clindamycine Fresenius Kabi mag alleen voor de behandeling van ernstige infecties gebruikt worden. Als de arts het gebruik van Clindamycine Fresenius Kabi overweegt, moet hij/zij rekening houden met het type infectie en het mogelijke risico van diarree die kan optreden aangezien gevallen van colitis zijn gemeld tijdens of zelfs twee of drie weken na toediening van Clindamycine Fresenius Kabi. Bij oudere patiënten of patiënten die verzwakt zijn, kan de ziekte ernstiger verlopen.

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder ernstige huidreacties zoals geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met clindamycine. Indien een overgevoeligheid of ernstige huidreactie optreedt, moet

clindamycine worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.8)

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met

- een gestoorde lever- en nierfunctie (zie rubriek 4.2),
- een verstoorde neuromusculaire transmissie (myasthenia gravis, ziekte van Parkinson, enz.) evenals
- een voorgeschiedenis van stoornissen van het maag-darmstelsel (bv. eerdere ontstekingen van de dikke darm)
- een atopische ziekte.

Ernstige allergische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening optreden. In dit geval moet de behandeling met Clindamycine Fresenius Kabi meteen worden stopgezet en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden gestart.

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

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).

Bij kinderen onder de leeftijd van een jaar en bij een langdurige behandeling (gedurende meer dan 10 dagen) moeten het bloedbeeld evenals de lever- en nierfunctie regelmatig worden gemonitord.

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

Onder bepaalde omstandigheden kan een behandeling met clindamycine een alternatief vormen voor patiënten die allergisch (overgevoelig) zijn voor penicilline. Er 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 moet rekening worden gehouden bij een behandeling met clindamycine bij patiënten die allergisch zijn voor penicilline.

De ontwikkeling van *Clostridium difficile*-gerelateerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine. Het varieert van lichte diarree tot dodelijke colitis.

Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van de dikke darm, wat leidt tot overgroei van *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile produceert toxines A en B die bijdragen aan de ontwikkeling van CDAD en is een primaire oorzaak van 'antibioticum-geassocieerde colitis'.

Hypervirulente stammen van *Clostridium difficile* gaan gepaard met verhoogde morbiditeit en mortaliteit omdat dergelijke infecties resistent kunnen zijn tegen antibiotische therapie en mogelijk colectomie vereisen.

Het is belangrijk om de diagnose van CDAD te overwegen bij patiënten die diarree hebben na toediening van antibacteriële middelen. In dit geval moet een zorgvuldige anamnese worden uitgevoerd, omdat een CDAD tot twee maanden na de antibioticatherapie kan voorkomen.

Als antibiotica-geassocieerde diarree of met antibiotica geassocieerde colitis wordt vermoed of bevestigd, moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, waaronder clindamycine worden stopgezet en moeten onmiddellijk passende therapeutische maatregelen worden genomen.

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

Clindamycine Fresenius Kabi mag niet worden gebruikt bij acute infecties van de luchtwegen als deze door virussen veroorzaakt zijn.

Clindamycine Fresenius Kabi is niet geschikt voor de behandeling van meningitis aangezien de concentratie van het antibioticum dat in de liquor cerebrospinalis verkregen wordt te klein is.

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol die allergische reacties kan veroorzaken. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico van ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen ("gasping syndroom" genoemd) bij jonge kinderen. Daarom mag het geneesmiddel niet worden gegeven aan pasgeboren baby's (tot 4 weken oud), tenzij aanbevolen door de zorgverlener.

Dit geneesmiddel mag niet langer dan een week worden gebruikt door jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door de zorgverlener. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich in het lichaam ophopen en kunnen ongewenste effecten veroorzaken ("metabole acidose" genoemd). Dit moet worden overwogen bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, evenals bij patiënten met een lever- en nieraandoening.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vitamine K antagonisten

Er zijn een toename in waarde uit coagulatie testen (PT/INR) en/of bloedingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met clindamycine in combinatie met vitamine K antagonisten (bijv. warfarine, acenocoumarol en fluindion). Coagulatie testen dienen derhalve regelmatig uitgevoerd te worden bij patiënten die worden behandeld met vitamine K antagonisten.

Indien mogelijk mag Clindamycine Fresenius Kabi niet met erythromycine worden gecombineerd aangezien, met betrekking tot de antibacteriële werking, *in vitro* een antagonistisch effect is waargenomen.

Er bestaat een kruisresistentie van pathogenen tegen clindamycine en lincomycine.

Als gevolg van de neuromusculair blokkerende eigenschappen van Clindamycine Fresenius Kabi kan dit het effect van spierverslappers versterken. Hierdoor kunnen onverwachte, levensbedreigende situaties optreden tijdens een chirurgische ingreep.

Clindamycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 aan de belangrijkste metaboliet clindamycinesulfoxide en het minder belangrijke metaboliet N-demethylclindamycine. Daarom kunnen remmers van CYP3A4 en CYP3A5 de klaring van clindamycine verminderen en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de klaring van clindamycine verhogen. In aanwezigheid van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, controleren op verlies van effectiviteit.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Een groot onderzoek met zwangere vrouwen, waarbij ongeveer 650 neonaten in het eerste trimester van de zwangerschap blootgesteld zijn, wees niet op een verhoogd aantal misvormingen. Er bestaan echter onvoldoende gegevens over de veiligheid van clindamycine tijdens de zwangerschap.

Clindamycine passeert de placenta. Men veronderstelt dat een concentratie met een therapeutisch effect de foetus kan bereiken. Bij gebruik tijdens de zwangerschap moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen.

Borstvoeding:

Clindamycine komt in de moedermelk terecht. Daarom kan mogelijk sensibilisatie, diarree en schimmelkolonisatie van de slijmvliezen bij zuigelingen niet worden uitgesloten. Bij gebruik tijdens de borstvoeding moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond. Er zijn gegevens over de invloed van clindamycine op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn kunnen een beperking vormen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

In afzonderlijke gevallen zijn bijwerkingen (bv. anafylactische shock) waargenomen (zie 4.8) waardoor patiënten niet in staat waren om actief deel te nemen aan het verkeer of machines te bedienen en werk te verrichten zonder passende voorzorgsmaatregelen tegen ongecoördineerde bewegingen.

4.8. Bijwerkingen

a) Tabel met samenvatting van de bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn vastgesteld door klinische proefervaring en postmarketingsurveillance volgens systeem/ orgaanklassen en frequentie. De frequentiegroepering wordt gedefinieerd met behulp van 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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<u>Systeem- orgaan-klasse</u>	<u>Zeer vaak</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vaak</u> ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	<u>Soms</u> ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$)	<u>Zelden</u> ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	<u>Zeer zelden</u> ($< 1/10.000$)	<u>Niet bekend</u> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Antibiotica- geassocieerd e pseudo- membraneuz				<i>Clostridium difficile</i> colitis* vaginale

		e colitis*#				infectie*
Bloed en lymfestelselaan-doeningen		Agranulocytose *, neutropenie*, trombocytopenie *, leukopenie *, eosinofilie,				
Immuunsysteem-aandoeningen				Geneesmiddelenkoorts, overgevoelighedsreactie voor benzylalcohol ("gaspingsyndroom")	Anafylactische reactie*	Anafylactische shock*, anafylactische reactie, overgevoeligheid*
Zenuwstelselaandoeningen			dysgeusie, neuromusculair blokkerend effect.			Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn
Hartaandoeningen			Ademhalingsstilstand [§]			
Bloedvataandoeningen		tromboflebitis	Hypotensie [§]			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, overgeven Misselijkheid					
Lever- en gal-aandoeningen					Voorbijgaande hepatitis met cholestatische geelzucht	geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Macopapulaire exantheem, morbilliform exantheem*, urticaria		Toxische epidermale necrolyse (TEN)*, Stevens Johnsonsyndroom (SJS)*, Lyell syndroom, angio-oedeem*, exfoliatieve dermatitis*, bulleuze dermatitis, erythema multiforme, pruritus, vaginitis	Jeuk en vorming van blaren (overgevoelighedsreactie)	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptoom (DRESS)*, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)*
Skeletspierstelsel – en bindweefsel-aandoeningen					Polyartritis	

Nier- en urinewegaandoeningen						Acuut nierletsel [#]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn, abces op injectieplaats			Irritatie op de injectieplaats*
Onderzoeken		Abnormale lever-functie-testen				

*ADR post-marketing geïdentificeerd

[#] zie rubriek 4.4

§Zeldzame gevallen zijn gemeld na een 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg.be.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering waargenomen. Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben geen effect. Er is geen specifiek antidotum bekend. Clindamycine Fresenius Kabi wordt i.m. of i.v. toegediend, waardoor maagspoelen geen nut heeft.

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 een hoofdzakelijk bacteriostatische werking.

Farmacodynamische effecten De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de duur tijdens dewelke de concentratie van het middel boven de 'minimum inhibitory concentration' (MIC) van het pathogeen ligt.

Resistentiemechanisme(n)

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

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

De meeste methicillineresistente *S. aureus* (MRSA) vertonen de resistentie van het constitutieve MLS_B-type en zijn daarom resistent tegen clindamycine. Infecties, veroorzaakt door macrolideresistente stafylokokken, mogen niet met clindamycine behandeld worden,

ook niet wanneer in vitro gevoeligheid bewezen is omdat een behandeling kan leiden tot selectie van mutanten met constitutieve MLS_B-resistentie.

Stammen met constitutieve MLS_B-resistentie vertonen een volledige kruisresistentie van clindamycine met lincomycine, macroliden (bv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine, spiramycine) evenals 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 6.0, geldig vanaf 2016-01-01)

Klinische breekpunten

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{1,2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Viridans groep, <i>streptococci</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-negatieve anaeroben	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram-positieve anaeroben	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<p>¹ Induceerbare clindamycine resistentie kan gedetecteerd worden aan de hand van een antagonisme-test van de clindamycine activiteit door een macrolide. Indien niet gedetecteerd, dient de kiem als gevoelig te worden gerapporteerd. Indien wel gedetecteerd, dient hij als resistent gerapporteerd te worden en moet volgende commentaar aan het rapport overwogen worden: "Clindamycine kan gedurende beperkte tijd gebruikt worden voor de behandeling van minder ernstige huid- en zachte weefsels-infecties gezien het ontstaan van essentiële resistentie weinig waarschijnlijk is bij zulke behandeling</p> <p>² Het klinisch belang van induceerbare clindamycine resistentie bij combinatie-behandeling van ernstige <i>S. pyogenes</i> infecties is niet gekend</p> <p>³ 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 wel gedetecteerd, dient hij als resistent gerapporteerd te worden.</p>		

Prevalentie van verkregen resistentie

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde soorten, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet men deskundig advies inwinnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het middel bij tenminste sommige soorten infecties twijfelachtig is. Vooral bij ernstige infecties of wanneer de behandeling faalt worden een microbiologische diagnose met controle van het pathogeen en de gevoeligheid ervan voor clindamycine aanbevolen.

Algemeen gevoelige soorten	
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>	
<i>Actinomyces israelii</i> ^o	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig)	

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptokokken van de “viridans”-groep ^{o^}	
Anaerobe micro-organismen	
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (excl. <i>B. fragilis</i>)	
<i>Clostridium perfringens</i> ^o	
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o	
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o	
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp. ^o	
<i>Veillonella</i> spp. ^o	
Andere micro-organismen	
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o	
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o	
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o	

Soorten waarvoor verkregen resistentie een probleem kan opleveren	Opmerkingen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent) ⁺	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Staphylococcus hominis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen	
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]	
Anaerobe micro-organismen	

<i>Bacteroides fragilis</i>	

Inherent resistente organismen	
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i> spp.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Anaerobe micro-organismen</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Andere micro-organismen</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

- ° Bij vrijgifte van de tabellen waren er geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. De oorspronkelijke literatuur, wetenschappelijke standaard literatuur en therapeutische aanbevelingen veronderstellen een gevoeligheid.
- § Inherente gevoeligheid van de meeste isolaten wijst op een intermediaire resistentie.
- + Vertoont tenminste in de regio een resistentiepercentage van meer dan 50%.
- ^ Gemeenschappelijke naam voor een heterogene groep van streptokokkensoorten. Het resistentiepercentage kan variëren volgens de aanwezige streptokokkensoorten.

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 verlaat clindamycine het lichaam in de vorm van een vrije base (actieve vorm). De esters moeten als pro-drugs 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 het actieve bestanddeel 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 darm microsomen wezen erop dat clindamycine voornamelijk wordt geoxideerd door CYP3A4 met een geringe bijdrage van CYP3A5 tot clindamycine sulfoxide en een minder belangrijke metaboliet, N-desmethyl-clindamycine

De serumhalfwaardetijd van clindamycine bedraagt ongeveer 3 uur bij volwassenen en ongeveer 2 uur bij kinderen. Bij nierinsufficiëntie en matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd langer.

Enkele metabolieten zijn microbiologisch werkzaam (N-demethyl en sulfoxide). Geneesmiddelen die werken als inductor van enzymen in de lever verkorten de gemiddelde retentietijd van clindamycine in het lichaam.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Symptomen van intoxicatie zijn verminderde activiteit van de dieren en epileptische aanvallen.

Na herhaalde doseringen (i.m.) van clindamycine bij honden is een verhoging van de SGOT- en SGPT-waarden gemeld evenals een geringe toename van het levergewicht zonder morfologische veranderingen. Langdurige toediening van clindamycine bij honden veroorzaakte schade aan het maagslijmvlies en de galblaas.

Lokale reacties op de injectieplaats (ontstekingen, bloedingen en weefselschade) zijn waargenomen na een intramusculaire en subcutane toediening, hoewel de concentratie van de toegediende oplossing ver boven de maximale therapeutische concentratie lag.

Mutageen en carcinogeen vermogen

In vitro en in vivo onderzoeken leverden geen enkele aanwijzing voor mutagene activiteit van clindamycine. Er zijn geen langdurige dieronderzoeken naar de carcinogene activiteit van clindamycine verricht.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken met clindamycine bij ratten en muizen leverden geen bewijs voor een gestoorde vruchtbaarheid of embryo-/foetotoxische eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol-

Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende actieve bestanddelen zijn fysisch niet verenigbaar met Clindamycine Fresenius Kabi: ampicilline, fenytoïnenatrium, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaat, ciprofloxacin, magnesiumsulfaat, ceftriaxonatrium, difenylhydantoïne, idarubicinehydrochloride 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 onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
18 maanden

Na verdunning:

Met standaardoplossingen met natriumchloride 0,9%, Ringer-lactaat en glucose 5% is bij gebruik chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na verdunning onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C bedragen, tenzij er verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I ampullen van helder glas.

2 ml:
Verpakkingsgrootten: 5 of 10 ampullen

4 ml:
Verpakkingsgrootten: 5 of 10 ampullen

6 ml:
Verpakkingsgrootten: 5 of 10 ampullen

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander gebruik

Clindamycine Fresenius Kabi **moet** vóór i.v. toediening worden verdund (maximaal 18 mg clindamycine per ml) en moet over een periode van ten minste 10-60 minuten met een infuus

worden toegediend (maximaal 30 mg/min.). Het mag nooit in de vorm van een i.v. bolus worden geïnjecteerd.

<u>Dosis:</u>	<u>Verdunningsmiddel:</u>	<u>Minimale infuusduur:</u>
300 mg	50 ml	10 minuten
600 mg	50 ml	20 minuten
900 mg	50-100 ml	30 minuten
1.200 mg	100 ml	60 minuten

Clindamycine Fresenius Kabi kan met 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing of Ringer-lactaat worden verdund.

Intramusculaire toediening is aangewezen wanneer een intraveneus infuus om een bepaalde reden niet mogelijk is.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Het geneesmiddel moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd en ook na verdunning. Gebruik Clindamycine Kabi niet als u deeltjes of sterke verkleuring van de oplossing opmerkt. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi n.v.
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE 345125 (2 ml)
BE 345134 (4 ml)
BE 345143 (6 ml)

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

Eerste registratie: 22/07/2009
Hernieuwing: 19/01/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2021