BEL 26F15

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dalacin C 150 mg harde capsules
Dalacin C 300 mg harde capsules
Dalacin C 300 mg oplossing voor injectie
Dalacin C 600 mg oplossing voor injectie
Dalacin C 900 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dalacin C 150 mg – 300 mg harde capsules
Het werkzame bestanddeel is clindamycine. Dit is aanwezig in de vorm van clindamycinehydrochloride (162,87 mg of 325,75 mg), overeenkomend met 150 mg of 300 mg clindamycine.

Dalacin C 300 mg – 600 mg – 900 mg oplossing voor injectie
Het werkzame bestanddeel is clindamycine. Dit is aanwezig in de vorm van clindamycinefosfaat (178,23 mg), overeenkomend met 150 mg clindamycine per ml.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dalacin C harde capsules
Elke harde capsule van 150 mg en 300 mg bevat respectievelijk 200 mg en 260 mg lactose-monohydraat (zie rubriek 4.4).

Dalacin C oplossing voor injectie
De oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (9,45 mg/ml) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules:
150 mg mg: witte harde capsule, gevuld met een wit poeder en gemerkt met “Clin 150” en “Pfizer”.
300 mg mg: lavendelblauwe harde capsule, gevuld met een wit poeder en gemerkt met “Clin 300” en “Pfizer”.

Oplossing voor injectie:
Een heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clindamycine is aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties, veroorzaakt door clindamycinegevoelige, Gram-positieve, aerobe organismen zoals streptokokken, pneumokokken en stafylokokken of door gevoelige anaerobe bacteriën (zie rubriek 5.1).

1. Infecties van de bovenste luchtwegen: chronische sinusitis door anaerobe kiemen.
   Clindamycine kan worden gebruikt in bepaalde gevallen van chronische suppuratieve otitis media of als aanvullende therapie samen met een antibioticum dat actief is tegen Gram-negatieve aerobe organismen. Infecties veroorzaakt door *H. influenzae* zijn geen indicatie (zie rubriek 5.1).
   Clindamycine kan eveneens worden gebruikt bij recurrente faryngotonsillitis.
2. Infecties van de onderste luchtwegen zoals infectieuze episodes van chronische bronchitis en pneumonie.
3. Ernstige infecties van de huid en de weke weefsels, veroorzaakt door gevoelige kiemen.
4. Bot- en gewrichtsinfecties zoals osteomyelitis en septische artritis.
5. Ernstige gynaecologische infecties van het kleine bekken zoals pelvic inflammatory disease (PID)
   Clindamycine kan ook worden gebruikt als enkelvoudige therapie in geval van cervicitis ten gevolge van *Chlamydia trachomatis*.
6. Intra-abdominale infecties, zoals peritonitis en abdominaal abces
7. Septicemie en endocarditis.
   Bepaalde geselecteerde gevallen van septicemie en/of endocarditis ten gevolge van gevoelige kiemen, reageren goed op een behandeling met clindamycine. Toch dient voor de behandeling van deze infecties vaak voor bactericide middelen te worden gekozen.
8. Tandinfecties zoals peridentaal abces en parodontitis.
9. Toxoplasma-encefalitis bij patiënten met aids. Bij patiënten die de gebruikelijke behandeling niet verdragen, kan clindamycine worden gebruikt in combinatie met pyrimetamine.
10. *Pneumocystis jirovecii* pneumonie bij patiënten met aids. Bij patiënten die de gebruikelijke behandeling niet verdragen, kan clindamycine worden gebruikt in combinatie met primaquine.
11. Malaria, waaronder multiresistente *Plasmodium falciparum,* in combinatie met kinine.

Zoals voor andere antibiotica, geldt ook hier dat de informatie met betrekking tot de preventie van lokale resistentie en de officiële aanbevelingen met betrekking tot het voorschrijven van antibiotica moeten worden geraadpleegd voordat clindamycine wordt voorgeschreven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en toedieningswijze moeten bepaald worden in functie van de ernst van de infectie, de toestand van de patiënt en de gevoeligheid van de ziekteveroorzakende kiem.

Het is aanbevolen de capsules in hun geheel met een vol glas water in te slikken en dit minimaal 30 minuten alvorens te gaan liggen om slokdarmirritatie te vermijden.

Clindamycinefosfaat voor intramusculaire (IM) toediening mag niet verdund worden.

Clindamycinefosfaat voor intraveneuze (IV) toediening moet verdund worden (zie ‘Verdunning voor intraveneuze toediening en intraveneuze infusiesnelheid’ hieronder).

Volwassenen

Clindamycinefosfaat oplossing voor injectie (IM of IV toediening):
De gebruikelijke dagelijkse dosis van clindamycinefosfaat bedraagt 2.400 tot 2.700 mg gegeven in 2, 3 of 4 gelijke toedieningen voor intra-abdominale infecties, infecties van het bekken bij de vrouw en andere ernstige infecties, gewoonlijk gecombineerd met een geschikt Gram-negatief aeroob antibioticum.

Minder gecompliceerde infecties veroorzaakt door meer gevoelige kiemen kunnen reageren op lagere doses van 1.200 tot 1.800 mg/dag verdeeld over 3 of 4 gelijke toedieningen.

Aan volwassenen werden doses tot 4.800 mg per dag met succes toegediend.

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

Behandeling van pelvic inflammatory disease (PID): clindamycinefosfaat IV 900 mg om de 8 uur gecombineerd met een geschikt Gram-negatief spectrum antibioticum. (bv. gentamicine 2 mg/kg, gevolgd door 1,5 mg/kg om de 8 uur) bij patiënten met normale nierfunctie. Pas deze behandeling minstens 4 dagen toe. Vanaf het moment dat klinische verbetering optreedt, moet de therapie nog 2 dagen worden verdergezet. Geef nadien oraal 1.800 mg clindamycinehydrochloride per dag, verdeeld over verscheidene toedieningen, tot een totale behandelingsduur van 10 tot 14 dagen.

Clindamycinehydrochloride harde capsules (orale toediening):
De gebruikelijke dagelijkse dosering bedraagt 600 tot 1.800 mg verdeeld over 3 of 4 toedieningen.
In het uitzonderlijke geval van een behandeling voor een recurrente β-hemolytische streptokokkeninfectie: 300 mg tweemaal daags gedurende minstens 10 dagen.
Cervicitis ten gevolge van *Chlamydia trachomatis*: 1.800 mg per dag verdeeld over verscheidene toedieningen gedurende 10-14 dagen.

Pediatrische patiënten (bij kinderen die ouder zijn dan 1 maand):
Clindamycine dient te worden gedoseerd op basis van het totale lichaamsgewicht, ongeacht obesitas (zie rubriek 5.2).

Clindamycinefosfaat oplossing voor injectie (IM of IV toediening):
20 tot 40 mg/kg/dag in 3 of 4 gelijke toedieningen.

Clindamycinehydrochloride harde capsules (*enkel voor kinderen die de harde capsules kunnen inslikken*):
8 tot 25 mg/kg/dag in 3 of 4 gelijke toedieningen.

Clindamycine harde capsules zijn niet geschikt voor kinderen die ze niet kunnen inslikken. De harde capsules leveren geen geschikte doses in mg/kg.

Dosering bij gestoorde nierfunctie en/of leverfunctie
Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met 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 slechts zelden accumulatie op. Daarom wordt een dosisvermindering niet nodig geacht.

Dosering voor specifieke indicaties:

Toxoplasma-encefalitis bij patiënten met aids:
Dalacin C Oplossing voor injectie of Dalacin C Harde capsules in een dosis van 600 tot 1.200 mg om de 6 uur gedurende 2 weken, gevolgd door een orale toediening van 300 tot 600 mg om de 6 uur. De totale behandeling duurt gewoonlijk 8 tot 10 weken. Men dient 25 tot 75 mg pyrimetamine per dag gedurende 8 tot 10 weken oraal toe te dienen. Bij hogere doses van pyrimetamine dient men 10 tot 20 mg folinezuur per dag toe te dienen.

Pneumocystis jirovecii pneumonie bij patiënten met aids:
Dalacin C Oplossing voor injectie in intraveneus infuus in een dosis van 600 tot 900 mg om de 6 uur, of Dalacin C Oplossing voor injectie in intraveneus infuus in een dosis van 900 mg om de 8 uur, of Dalacin C Harde capsules in een dosis van 300 tot 450 mg om de 6 uur gedurende 21 dagen, gecombineerd met 15 tot 30 mg primaquine oraal per dag gedurende 21 dagen.

Malaria:

Ongecompliceerde malaria tropica / *P. falciparum*
Volwassenen:
Kininesulfaat: 650 mg oraal, drie keer per dag gedurende 3 of 7 dagen, alsmede clindamycine: 20 mg base/kg/dag oraal, verdeeld over drie toedieningen per dag gedurende 7 dagen.

Pediatrische patiënten
Kininesulfaat: 10 mg/kg oraal, drie keer per dag gedurende 3 of 7 dagen, alsmede clindamycine: 20 mg base/kg/dag oraal, verdeeld over drie toedieningen per dag gedurende 7 dagen.

Ernstige malaria tropica:
Volwassenen:
Kinidinegluconaat: oplaaddosis van 10 mg/kg via intraveneuze infusie gedurende 1-2 uur, vervolgens 0,02 mg/kg/min als continue infusie gedurende ten minste 24 uur (voor andere doseringsschema's, kunt u de bijsluiter van kinidine raadplegen). Zodra de parasitaire densiteit < 1% is en de patiënt in staat is om orale geneesmiddelen in te nemen, dient de behandeling te worden afgemaakt met oraal toegediende kinine (dosering zoals hierboven beschreven) en met oraal toegediende clindamycine: 20 mg base/kg/dag, verdeeld over drie toedieningen per dag gedurende 7 dagen.
Als de patiënt niet in staat is orale geneesmiddelen in te nemen, dien dan een oplaaddosis clindamycine toe van 10 mg base/kg via intraveneuze infusie, gevolgd door elke 8 uur 5 mg base/kg als intraveneuze infusie. Vermijd te snelle intraveneuze toediening. Stap over op orale clindamycine (orale dosis zoals hierboven beschreven) zodra de patiënt in staat is orale geneesmiddelen in te nemen. De duur van de behandeling is 7 dagen.

Pediatrische patiënten:
Kinidinegluconaat: dezelfde mg/kg-dosering en aanbevelingen als bij volwassenen alsmede clindamycine in een dosering van 20 mg base/kg/dag oraal, verdeeld over drie toedieningen per dag gedurende 7 dagen. Als de patiënt niet in staat is orale geneesmiddelen in te nemen, dien dan een oplaaddosis clindamycine toe van 10 mg base/kg via intraveneuze infusie, gevolgd door elke 8 uur 5 mg base/kg als intraveneuze infusie. Vermijd te snelle intraveneuze toediening. Stap over op orale clindamycine (orale dosis zoals hierboven beschreven) zodra de patiënt in staat is orale geneesmiddelen in te nemen. De duur van de behandeling is 7 dagen.

Wijze van toediening

Verdunning voor intraveneuze toediening en intraveneuze infusiesnelheid
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 (Zie rubriek 4.8). De normale infusiesnelheid is als volgt:

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof , voor lincomycine voor een van de andere bestanddelen van de bereiding of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- In geval van infectieuze meningitis (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder het Kounis-syndroom en ernstige huidreacties, zoals bijwerkingen als geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met clindamycine.
  Het Kounis-syndroom wordt gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders en mogelijk kan leiden tot een myocardinfarct.
- Bij een van deze ernstige overgevoeligheidsreacties dient de behandeling met clindamycine gestaakt te worden en dient een geschikte medische behandeling te worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

- De injecteerbare toedieningsvorm van clindamycinefosfaat bevat benzylalcohol (9,45 mg/ml) Benzylalcohol kan anafylactoïde reacties veroorzaken.
  De intraveneuze toediening van benzylalcohol, gebruikt als conserveermiddel, wordt in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en gevallen van overlijden bij pediatrische patiënten, waaronder pasgeborenen. Deze bijwerkingen worden gekenmerkt door een depressie van het centrale zenuwstelsel, metabole acidose, een gejaagde ademhaling, cardiovasculaire insufficiëntie en hematologische anomalieën (“gasping syndrome”). Hoewel normale therapeutische doses van dit middel gewoonlijk voor een benzylalcoholconcentratie zorgen die aanzienlijk lager is dan de concentratie die wordt vermeld in verband met het “gasping syndrome”, is de minimale benzylalcoholconcentratie waarbij toxiciteit kan optreden, niet bekend. Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt wanneer dit absoluut noodzakelijk is en wanneer er geen andere oplossing voorhanden is. Als er grotere hoeveelheden van dit middel moeten worden toegediend, dan dient voorzichtigheid te worden betracht en verdient een korte behandeling de voorkeur bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).
  Prematuren en zuigelingen met een laag geboortegewicht hebben mogelijk meer kans om toxiciteit te ontwikkelen.
  Geneesmiddelen die benzylalcohol bevatten mogen niet worden gebruikt bij pasgeborenen, al of niet te vroeg geboren, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

- De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, wat kan leiden tot overwoekering door *Clostridioides difficile*. Dit werd gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, ook clindamycine, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. *C. difficile* produceert toxines A en B die bijdragen tot het ontstaan van aan *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (CDAD) en is een primaire oorzaak van “antibioticum-geassocieerde colitis”. Hypertoxine producerende stammen van *C. difficile* verhogen de morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties resistent kunnen zijn voor antimicrobiële therapie en colectomie kunnen vereisen. Deze vorm van colitis wordt gekenmerkt door een lichte, waterige diarree die kan evolueren naar ernstige, chronische diarree, leukocytose, koorts en ernstige buikkrampen die gepaard kunnen gaan met verlies van bloed en slijm. Zonder verdere behandeling kan dit evolueren naar peritonitis, shock en toxisch megacolon. Colitis door antibiotica kan nog optreden tot 2 à 3 weken na de stopzetting van de behandeling met clindamycine. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat van CDAD werd gemeld dat het tot meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen kan optreden.

- Het is belangrijk om rekening te houden met de diagnose van CDAD bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van antibacteriële middelen. Deze kan evolueren naar colitis, inclusief pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8), die kan gaan van lichte tot dodelijke colitis. Als diarree of colitis geassocieerd met antibioticagebruik vermoed of bevestigd wordt, moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, inclusief clindamycine, stopgezet worden en adequate therapeutische maatregelen onmiddellijk in gang gezet worden. Voor matige tot ernstige gevallen dienen volgende opties te worden overwogen: toediening van vloeistoffen en electrolyten, proteïnesuppletie en behandeling met een antibioticum met klinisch bewezen werkzaamheid tegen

colitis door *Clostridioides difficile*. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd in dit geval. De diagnose van antibioticagerelateerde colitis wordt meestal gesteld aan de hand van de klinische symptomen. De diagnose kan bevestigd worden door het endoscopisch aantonen van pseudomembraneuze colitis of door de aanwezigheid van *Clostridioides difficile* en toxines in de stoelgang aan te tonen.

- Geneesmiddelen die de darmmotiliteit stoppen, moeten vermeden worden.

- Clindamycine moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven bij personen die vroeger reeds hebben geleden aan gastro-intestinale aandoeningen, in het bijzonder colitis. Antibiotica-gerelateerde colitis en diarree komen meer voor en onder een ernstigere vorm bij verzwakte en/of oudere patiënten.

- Aangezien clindamycine in het cerebrospinaal vocht niet adequaat diffundeert, mag dit geneesmiddel niet worden toegepast ter behandeling van meningitis (zie rubriek 4.3).

- Als de behandeling wordt verlengd, dienen er lever- en nierfunctietesten te worden uitgevoerd.

- 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 de verspreiding van niet-gevoelige micro-organismen, vooral gisten, bevorderen.

- **<u>Intraveneuze toediening</u>: Clindamycinefosfaat mag niet onverdund als intraveneuze bolus worden ingespoten, maar dient via het infuus te worden toegediend over een periode van ten minste 10 - 60 minuten (zie rubriek 4.2).**

- <u>Orale capsules</u>: Vanwege het risico op oesofagitis en slokdarmulcus is het belangrijk ervoor te zorgen dat de richtlijnen voor toediening worden nageleefd (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

- Het is gebleken dat clindamycine neuromusculair blokkerende eigenschappen bezit, die de werking van andere neuromusculaire blokkers kunnen versterken. Bij patiënten die met dergelijke middelen worden behandeld dient clindamycine dus met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

- Clindamycinefosfaat dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan overgevoelige patiënten.

- Bij patiënten met ernstige nierstoornissen en/of ernstige leveraandoeningen gepaard gaande met ernstige metabole afwijkingen, dient clindamycine voorzichtig te worden toegepast. Wanneer hoge doses vereist zijn, moeten de clindamycineserumspiegels worden bepaald (zie rubriek 4.2).

- De harde capsules bevatten lactose en dienen niet gebruikt te worden bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

- De oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro kan tussen clindamycine en erythromycine een antagonisme (induceerbare resistentie) worden aangetoond voor een aantal bacteriestammen die resistent zijn voor macroliden. Omwille van een mogelijke klinische impact mogen deze beide geneesmiddelen niet gelijktijdig worden gebruikt tenzij er adequate gevoeligheidstesten werden uitgevoerd.

Er is aangetoond dat clindamycine als het per injectie wordt toegediend, neuromusculair blokkerende eigenschappen heeft, wat de werking van andere neuromusculaire blokkers kan versterken. Daarom dient clindamycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met middelen als vecuronium, rocuronium, gentamycine, rapacuronium (met magnesium) of pancuronium. Synergistische effecten van andere antibiotica samen met clindamycine op neuromusculaire blokkers zijn beschreven. Bijzondere zorgvuldigheid is daarom vereist wanneer zowel antibiotica als spierverslappers worden gebruikt, omdat het synergistische effect door het gecombineerde gebruik kan leiden tot een diepere spierverslapping en tot trager herstel.

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 vertraagd door remmers van CYP3A4 en CYP3A5 (bijv. ritonavir, lopinavir, indinavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycine, telithromycine, pompelmoessap, nefazodon) 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.

Vitamine K-antagonisten
Verhoogde waarden van bloedstollingstesten (PT/INR) en/of bloeding zijn gemeld bij patiënten behandeld met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (b.v. warfarine, acenocoumarol en fluindione). Bloedstollingstesten dienen daarom regelmatig gecontroleerd te worden bij patiënten die met vitamine K-antagonisten behandeld worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte data beschikbaar wat betreft het gebruik van clindamycine bij zwangere vrouwen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Clindamycine dringt door de placenta. Tijdens klinische studies bij zwangere vrouwen werd het gebruik van Dalacin C en de systemische toediening van clindamycine gedurende het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met een toegenomen frequentie van geboorteafwijkingen. Dierproeven hebben geen directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

De volgende stelling geldt enkel voor de *oplossing voor injectie.* Benzylalcohol kan door de placenta dringen (zie rubriek 4.4).

Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik van Dalacin C tijdens het eerst trimester van de zwangerschap afgeraden. Het gebruik van Dalacin C tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kan overwogen worden na vaststelling van de juiste diagnose door de arts.

Borstvoeding

Clindamycine werd na orale en parenterale toediening teruggevonden in de moedermelk, in concentraties van < 0,5 tot 3,8 µg/ml (50 tot 100% van het serumgehalte wordt in de moedermelk bereikt (zie rubriek 5.2)).

Clindamycine kan bijwerkingen veroorzaken van de maag- en darmflora bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, zoals diarree of bloed in de ontlasting of huiduitslag. De voordelen van

borstvoeding voor de ontwikkeling en de gezondheid van het kind moeten worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan behandeling met clindamycine en de eventuele bijwerkingen van clindamycine voor de zuigeling die borstvoeding krijgt of de onderliggende ziekte van de moeder. Indien mogelijk mag Dalacin C niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.
Als de moeder die borstvoeding geeft clindamycine via de orale of intraveneuze weg moet krijgen, kan men de borstvoeding tijdelijk onderbreken gedurende de duur van de behandeling van de moeder. Als tijdens de borstvoeding clindamycine via de orale weg wordt gegeven, dient de zuigeling nauwlettend gecontroleerd te worden om eventuele bijwerkingen van het geneesmiddel te detecteren. Als zich bijwerkingen voordoen, moet de borstvoeding worden onderbroken.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten met oraal toegediend clindamycine brachten geen effecten op de vruchtbaarheid of het copulatievermogen aan het licht (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens.

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

De tabel hieronder somt de bijwerkingen op die werden waargenomen in de klinische onderzoeken en in de bewaking na het in de handel brengen, per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De bijwerkingen waargenomen tijdens de geneesmiddelbewaking staan cursief gedrukt. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: Zeer vaak (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100, < 1/10), Soms (≥ 1/1.000, < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Zeer zelden (< 1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgesomd in dalende volgorde van ernst.

Tabel van bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	**Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10**	**Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100**	**Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000**	**Zeer zelden < 1/10.000**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	*Pseudomembraneuze colitis* (zie rubriek 4.4), *Colitis door Clostridioides difficile*				*Vaginale infectie*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie[1,2]				*Agranulocytose, Neutropenie, Thrombocytopenie, Leukopenie*
Immuunsysteemaandoeningen				*Anafylactische shock*†	*Anafylactoïde reacties, Anafylactische reactie, Overgevoeligheid*
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie[1]			
Hartaandoeningen†		Cardiopulmonale stilstand†§			Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen†	Thromboflebitis†‡	Hypotensie†§			

Systeem/orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree[3], Buikpijn[2]	Braken[2], Misselijkheid		Colitis	*Slokdarmulcus*[≠], Oesofagitis*[≠]*
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctietests				*Geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculopapuleuze rash[4]	Urticaria, Erythema multiforme[1], Pruritus[1]			*Toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens Johnson syndroom (SJS), Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Angio-oedeem, Exfoliatieve dermatitis, Vesiculobulleuze dermatitis, Cutane vasculitis, Morbilliforme uitslag, Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem*
Nier- en urinewegaandoeningen					*Acuut nierletsel*[#]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen[†]		Pijn[†‡], Abcesvorming op de injectieplaats[†‡]			*Irritatie op injectieplaats*[†‡]

[1] Frequentie voor harde capsules: niet bekend
[2] Frequentie voor oplossing voor injectie: niet bekend
[3] Frequentie voor oplossing voor injectie: soms
[4] Frequentie voor harde capsules: soms

† Alleen van toepassing voor oplossing voor injectie
* Alleen van toepassing voor orale vormen
[≠] Mogelijk optreden van oesofagitis en slokdarmulcus, vooral bij inname in liggende positie en/of met een kleine hoeveelheid water.
§ Er is melding gemaakt van zeldzame gevallen na te snelle intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).
‡ Deze reacties kunnen tot een minimum beperkt worden door de IM injecties diep toe te dienen en door een lange katheterisatie van dezelfde vene te vermijden.
[#] Zie rubriek 4.4.

- Indien tijdens de behandeling diarree optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet

- Bij ernstige anafylactoïde reacties moet onmiddellijk ingegrepen worden met adrenaline, zuurstof en intraveneuze steroïden. Indien nodig moet ook mechanische ventilatie, eventueel met intubatie, worden toegepast.
- Het gebruik van clindamycinefosfaat kan een wildgroei van niet-gevoelige organismen, voornamelijk gisten, bevorderen.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Clindamycinetoxiciteit is niet dosisgebonden. Bij een overdosering zijn er geen specifieke symptomen. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om clindamycine uit het serum te verwijderen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica voor systemisch gebruik - lincosamiden
ATC code: J01F F 01

Het werkzame bestanddeel is clindamycine, een semi-synthetisch antibioticum verkregen door 7-(S)-chlorosubstitutie van de 7-(R)-hydroxylgroep van lincomycine.

Werkingsmechanisme

Clindamycine is een lincosamide-antibioticum dat de bacteriële eiwitsynthese remt. Het bindt zich aan de 50S-subunit van het ribosoom en beïnvloedt daarmee de verbinding en het overdrachtsproces. Hoewel clindamycinefosfaat *in vitro* inactief is, zet de snelle *in vivo* hydrolyse deze molecule in actief antibiotisch clindamycine om. Bij de gebruikelijke doses vertoont clindamycine *in vitro* een bacteriostatische activiteit.

FK-FD relatie(s)

De werkzaamheid hangt samen met de periode tijdens welke de concentratie van het middel hoger is dan de minimale inhiberende concentratie (MIC) van het pathogeen (T%/MIC).

Resistentie

De resistentie tegen clindamycine is vaak te wijten aan mutaties ter hoogte van de antibiotische rRNA-bindingsplaats of aan de methylering van bepaalde nucleotiden in de 23S-RNA-subunit van de 50S-ribosomale subunit. Deze alteraties kunnen *in vitro* kruisresistentie bepalen tegen macroliden en streptograminen B (MLS-fenotype B). De resistentie is soms te wijten aan modificaties van ribosoomeiwitten. De resistentie tegen clindamycine kan worden geïnduceerd door macroliden in de bacteriële isolaten die resistent zijn tegen macroliden. De induceerbare resistentie kan worden aangetoond met behulp van een agardiffusietest (D-zonetest) of in een bouillon. Modificatie van het antibioticum en van de actieve efflux zijn resistentiemechanismen die minder vaak werden

waargenomen. Er bestaat een volledige kruisresistentie tussen clindamycine en lincomycine. Net zoals met vele antibiotica varieert de resistentie-incidentie in functie van de bacteriesoorten en de geografische regio. De resistentie-incidentie tegen clindamycine is veel groter bij stafylokokkenisolaten die resistent zijn tegen meticilline en bij pneumokokkenisolaten die resistent zijn tegen penicilline dan bij organismen die gevoelig zijn voor deze middelen.
Clindamycine kan nog worden gebruikt voor een kortdurende behandeling van minder ernstige infecties van de huid en weke delen, omdat het weinig waarschijnlijk is dat zich tijdens de behandeling een constitutieve resistentie ontwikkelt.

Antibacteriële activiteit in combinatie met andere antibacteriële middelen

Er werd een antagonisme aangetoond tussen clindamycine en erythromycine en chemisch verwante macroliden. Clindamycine vertoont geen antagonisme met penicillinen.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Meestal gevoelige organismen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Actinomyces israelii
Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)
Streptococcus agalactiae
Streptokokken van de Viridans-groep
Anaerobe micro-organismen
Bacteroides spp. (behalve *B. fragilis*)
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Andere micro-organismen
Chlamydia trachomatis
Clamydophila pneumoniae
Gardnerella vaginalis
Mycoplasma hominis
Schimmels
Pneumocystis jirovecii
Protozoa
Plasmodium falciparum
Toxoplasma gondii

Organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Staphylococcus aureus (methicillineresistent)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus pneumoniae
Anaerobe micro-organismen
Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.

Van nature resistente organismen

Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Enterobacterales
Pseudomonas aeruginosa
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp.
Anaerobe micro-organismen
Clostridioides difficile
Andere micro-organismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

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 bepaalde soorten geografisch en in de loop van de tijd variëren, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten twijfelachtig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clindamycine wordt na toediening per os snel en vrijwel volledig (90%) geresorbeerd. In onderstaande tabel worden de gemiddelde plasmaspiegels beschreven, bekomen na orale toediening van 150 mg bij volwassenen.

Toedieningsweg en dosering	**Tijd/plasmaspiegels in µg/ml**				
	45 min	1 u.	2 u.	3 u.	6 u.
Oraal, 150 mg HCl	2,5	2,48	1,88	1,51	0,7

De geresorbeerde hoeveelheid na toediening per os wordt niet significant beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De resorptie kan hierdoor wel enigszins worden vertraagd.

Eén tot 3 uur na intramusculaire injectie van 600 mg clindamycinefosfaat worden clindamycineserumpieken waargenomen van 9 µg/ml. Na intraveneuze infusie van respectievelijk 300 mg in 10 min., en 600 mg in 20 min., wordt op het einde van de infusie een serumpiek verkregen van respectievelijk 7 µg/ml en 10 µg/ml.

Tabel 1 geeft de gemiddelde serumspiegels na toediening van clindamycinefosfaat. Clindamycineserumspiegels kunnen boven de *in vitro* MIC's voor de meeste gevoelige kiemen worden gehandhaafd door toediening van clindamycinefosfaat om de 8 tot 12 uur bij volwassenen of om de 6 tot 8 uur bij kinderen door een continue IV infusie. Steady state wordt bereikt na de derde dosis.

Tabel 1

Dosis	Clindamycine µg/ml	Clindamycinefosfaat µg/ml
Volwassenen (na steady state)		
300 mg IV in 10 min. om de 8 uur	7	15
600 mg IV in 20 min. om de 8 uur	10	23
600 mg IV in 30 min. om de 6 uur	10,9	
600 mg IV in 30 min. om de 8 uur	10,8	
900 mg IV in 30 min. om de 8 uur	14,1	
900 mg IV in 30 min. om de 12 uur	11	29
1.200 mg IV in 45 min. om de 12 uur	14	49
300 mg IM om de 8 uur	6	3
600 mg IM om de 12 uur	9	3

Dosis	Clindamycine µg/ml
Kinderen (eerste dosis) (1)	
5-7 mg/kg IV in 1 u.	10
3-6 mg/kg IM	4
5-7 mg/kg IM	8

(1) Patiënten in deze groep werden behandeld voor bestaande infecties.

Distributie

De eiwitbinding ligt tussen 40 en 90% van de toegediende dosis. Geen accumulatie kon worden vastgesteld bij orale toediening.

Clindamycine dringt gemakkelijk door in de meeste lichaamsvochten en weefsels. In het botweefsel wordt ca. 40% (20-75%) van de serumpiek bereikt, in de moedermelk 50-100%, in het synoviaal vocht 50%, in het sputum 30-75%, in het peritoneaal vocht 50%, in het foetale bloed 40%, in pus 30%, in het pleuraal vocht 50-90%. Clindamycine dringt echter niet door in het cerebrospinaal vocht, ook niet in geval van meningitis.

Biotransformatie

Clindamycine heeft een halfwaardetijd van ca. 1,5 –3,5 uur. Deze wordt enigszins verlengd bij patiënten met sterk gereduceerde lever- of nierfunctie. Het doseringsschema hoeft echter niet te worden aangepast bij matig ernstige nier- of leverfunctiestoornissen.

Clindamycine wordt relatief sterk gemetaboliseerd.

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.

Eliminatie

De uitscheiding in de urine bedraagt 10 tot 20% en in de feces ongeveer 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
Een analyse van farmacokinetische gegevens bij obese pediatrische patiënten van 2 tot jonger dan 18 jaar en obese volwassenen van 18 tot 20 jaar heeft aangetoond dat de klaring en het distributievolume van clindamycine genormaliseerd naar het totale lichaamsgewicht vergelijkbaar zijn, ongeacht de obesitas.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fertiliteitsstudies bij ratten die oraal tot 300 mg/kg/dag (ongeveer 1.1 keer de hoogste aanbevolen dosis bij de mens gebaseerd op mg/m^2) toegediend kregen, brachten geen nadelige effecten op de fertiliteit of op het paringsvermogen aan het licht.

Bij orale embryo foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en bij subcutane embryo foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen werd er geen ontwikkelingstoxiciteit geobserveerd behalve aan dosissen die maternale toxiciteit uitlokken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dalacin C 150 mg harde capsules:
Inhoud van de capsule: maïszetmeel, lactosemonohydraat, talk, magnesiumstearaat.
Capsule: titaandioxide (E 171), zwarte drukinkt, gelatine.

Dalacin C 300 mg harde capsules:
Inhoud van de capsule: maïszetmeel, lactosemonohydraat, talk, magnesiumstearaat.
Capsule: erythrosine (E 127), indigokarmijn (E 132), titaandioxide (E 171), zwarte drukinkt, gelatine.

Dalacin C oplossing voor injectie:
benzylalcohol, dinatriumedetaat, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen zijn fysisch onverenigbaar met de clindamycinefosfaat oplossing voor injectie: ampicilline, natriumfenytoïne, barbituraten, aminofylline, calciumgluconaten, magnesiumsulfaat, natriumceftriaxone en ciprofloxacine.

VERENIGBAARHEDEN:
Oplossingen van clindamycinefosfaat in dextrose 5% in water en in natriumchlorideoplossingen, waaraan één van de volgende antibiotica in gebruikelijke concentratie wordt toegevoegd, blijven minstens 24 uur stabiel: amikacinesulfaat, aztreonam, cefamandolenafaat, natriumcefazoline, natriumcefotaxime, natriumcefoxitine, natriumceftazidime, natriumceftizoxime, gentamicinesulfaat, netilmicinesulfaat, piperacilline en tobramycine.
De verenigbaarheid en de stabiliteit van deze mengsels kan variëren afhankelijk van de concentratie en andere voorwaarden.

6.3 Houdbaarheid

Harde capsules: 5 jaar
Oplossing voor injectie: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Harde capsules en oplossing voor injectie:
Bewaren bij kamertemperatuur (15°-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Harde capsules:
- Verpakking van 4, 8, 10, 12 16, 20, 24, 25, 30, 40, 100 en 500 harde capsules van 150 mg in PVC/Aluminium blisterverpakking.
- Verpakking van 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 60, 100 en 500 harde capsules van 300 mg in PVC/Aluminium blisterverpakking.

Oplossing voor injectie
Dalacin C 300 mg:
- Verpakking van 1, 3, 5, 10 en 25 ampullen van 2 ml.

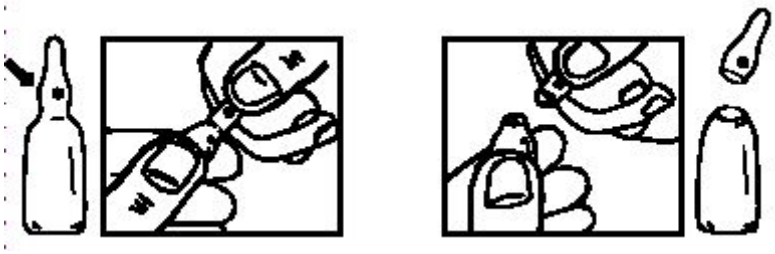
Dalacin C 600 mg:
- Verpakking van 1, 3, 5, 6, 10 en 25 ampullen van 4 ml.

Dalacin C 900 mg:
- Verpakking van 1, 3, 6, 10 en 25 ampullen van 6 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

AANWIJZINGEN VOOR HET OPENEN VAN DE AMPUL – OPLOSSING VOOR INJECTIE
Oefen druk uit op de ampul met het puntje naar u gekeerd, zoals aangegeven op de tekening.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

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

Dalacin C 150 mg harde capsules: BE061765
Dalacin C 300 mg harde capsules: BE091122
Dalacin C 300 mg oplossing voor injectie: BE092224
Dalacin C 600 mg oplossing voor injectie: BE092215
Dalacin C 900 mg oplossing voor injectie: BE092206

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Dalacin C 150 mg harde capsules: 26/03/1970
Dalacin C 300 mg harde capsules: 24/09/1974
Dalacin C 300, 600 en 900 mg oplossing voor injectie: 02/07/1974

Datum van laatste verlenging: 06/01/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 07/2026

BEL 26F15