

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindamycin Kabi 150 mg/ml Injektionslösung / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 150 mg Clindamycin (als Phosphat).

1 Ampulle mit 2 ml enthält 300 mg Clindamycin

1 Ampulle mit 4 ml enthält 600 mg Clindamycin

1 Ampulle mit 6 ml enthält 900 mg Clindamycin

Sonstige wirksame Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Benzylalkohol und 8,5 mg Natrium pro ml. Der Natriumgehalt entspricht 0,43 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Arzneimittel ist eine klare und farblose bis leicht gelb gefärbte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Clindamycin Kabi ist angezeigt zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Clindamycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1). Clindamycin ist eine Alternative zur Behandlung von Infektionen, die durch aerobe Bakterien verursacht sind, wenn andere Antibiotika unwirksam oder kontraindiziert sind (z. B. im Fall einer Penicillinallergie). Zur Behandlung von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, kann Clindamycin als Mittel der ersten Wahl betrachtet werden.

- Staphylokokken-Infektionen der Knochen und Gelenke wie Osteomyelitis und septische Arthritis
- durch anaerobe Erreger verursachte chronische Sinusitis
- Infektionen der unteren Atemwege wie Aspirationspneumonie, Lungenabszess, nekrotisierende Pneumonie und Empyem. Falls der Verdacht einer polymikrobiellen Lungeninfektion besteht, sollte gleichzeitig ein Arzneimittel mit ausreichender Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien gegeben werden, um mögliche gramnegative Bakterien zu erfassen.
- Infektionen des Bauchraums wie Peritonitis und abdominale Abszesse, bei denen Clindamycin das Mittel der Wahl ist (in Kombination mit einem Antibiotikum, das gegen aerobe gramnegative Bakterien wirksam ist)
- Infektionen des Beckens und der weiblichen Geschlechtsorgane wie entzündliche Beckenerkrankung, Endometritis, perivaginale Infektionen, Tuboovarialabs-

zesse, Salpingitis, Beckenzellgewebsentzündungen bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Antibiotikums, das gegen aerobe gramnegative Bakterien wirksam ist

- Infektionen der Haut und Weichteile

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene und Kinder über 12 Jahre erhalten**

- zur Behandlung schwerer Infektionen (wie Infektionen des Bauchraums, Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane oder andere schwere Infektionen): täglich 12 bis 18 ml Clindamycin Kabi (entsprechend 1800 bis 2700 mg Clindamycin), verabreicht in 2–4 gleichen Einzeldosen – üblicherweise in Kombination mit einem Antibiotikum, das gegen aerobe gramnegative Bakterien wirksam ist.
- zur Behandlung weniger komplizierter Infektionen: täglich 8 bis 12 ml Clindamycin Kabi (entsprechend 1200 bis 1800 mg Clindamycin), verabreicht in 3 oder 4 gleichen Einzeldosen.

Die maximale Tagesdosis für Erwachsene und Kinder über 12 Jahre beträgt normalerweise 18 ml Clindamycin Kabi (entsprechend 2700 mg Clindamycin) in 2 bis 4 gleichen Einzeldosen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen wurden Dosen bis zu 4800 mg/Tag gegeben.

Einzeldosen von mehr als 600 mg als intramuskuläre (i.m.) Injektion und Einzeldosen von mehr als 1,2 g als intravenöse Infusion innerhalb einer Stunde werden nicht empfohlen.

Die erste Dosis des Arzneimittels kann auch als Schnellinfusion verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen (i.v.) Infusion.

Kinder (älter als 4 Wochen bis zu 12 Jahren):

Schwerwiegende Infektionen: 15–25 mg Clindamycin pro kg Körpergewicht und Tag in 3 bis 4 gleichen Einzeldosen.
Sehr schwere Infektionen: 25–40 mg Clindamycin pro kg Körpergewicht und Tag in 3 bis 4 gleichen Einzeldosen.
Bei schweren Infektionen wird empfohlen, Kindern nicht weniger als 300 mg Clindamycin pro Tag zu verabreichen, unabhängig vom Körpergewicht.

Ältere Personen:

Bei fortgeschrittenem Alter sind Halbwertszeit, Verteilungsvolumen, Clearance sowie das Ausmaß der Absorption nach Gabe von Clindamycinphosphat unverändert. Die Datenanalyse aus klinischen Studien zeigte keinen altersabhängigen Anstieg der Toxizität. Die Dosierungsrichtlinien für ältere Patienten sollten deshalb nicht allein vom Alter beeinflusst werden. Siehe Abschnitt 4.4 für weitere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen ist die Eliminationshalbwertszeit von Clindamycin verlängert. Eine Dosisreduktion ist in der Regel nicht erforderlich, wenn Clindamycin Kabi alle acht Stunden gegeben wird. Es sollte aber bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine Überwachung der Plasmaspiegel von Clindamycin erfolgen. Entsprechend den Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls notwendig werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenerkrankungen ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert; eine Dosisreduktion ist aber bei leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Anurie sollte jedoch eine Überwachung der Plasmaspiegel erfolgen. Entsprechend den Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von 8 oder sogar von 12 Stunden erforderlich sein.

Dosierung bei Hämodialyse

Clindamycin ist nicht hämodialysierbar. Es ist daher vor oder nach einer Hämodialyse keine zusätzliche Dosis erforderlich.

Dauer der Anwendung

Bei nachgewiesenem oder auch vermutetem Verdacht auf Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken sollte die Behandlung mit Clindamycin Kabi für mindestens 10 Tage fortgesetzt werden. Da dieses Arzneimittel Benzylalkohol enthält, sollte es bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als 7 Tage angewendet werden, sofern keine längere Behandlungsdauer erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Clindamycin Kabi wird intramuskulär injiziert oder intravenös infundiert. Clindamycin Kabi **muss** vor der intravenösen Anwendung verdünnt werden und sollte über einen Zeitraum von mindestens 10–60 Minuten infundiert werden. Die Konzentration sollte 18 mg Clindamycin pro ml Lösung nicht überschreiten.

Bei intramuskulärer Anwendung sollte Clindamycin Kabi unverdünnt angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Clindamycin oder Lincomycin (es besteht eine Kreuzallergie) oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clindamycin Kabi sollte nur zur Behandlung schwerer Infektionen angewendet werden. Bei der Verwendung von Clindamycin Kabi sollte der Anwender die Art der Infektion berücksichtigen und an die mögliche Gefahr der Entwicklung einer Diarrhöe denken. Fälle von Colitis wurden während und sogar

Clindamycin Kabi 150 mg/ml Injektionslösung / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

2 bis 3 Wochen nach der Behandlung mit Clindamycin Kabi berichtet. Die Erkrankung nimmt wahrscheinlich bei älteren oder gebrechlichen Patienten einen schwereren Verlauf.

Bei Patienten, die mit Clindamycin behandelt wurden, wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen wie Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP). Beim Auftreten einer Überempfindlichkeit oder schwerer Hautreaktionen sollten die Behandlung mit Clindamycin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Es ist Vorsicht geboten bei Patienten mit

- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit etc.) sowie
- Magen-Darm-Erkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. frühere Entzündungen des Dickdarms),
- atopische Erkrankungen.

Schwere allergische Reaktionen können selbst nach der ersten Verabreichung auftreten. In diesem Fall ist die Behandlung mit Clindamycin Kabi sofort abzubrechen und die üblichen Notfallmaßnahmen sind zu ergreifen.

Schnelle intravenöse Injektion kann zu ernstesten Auswirkungen auf das Herz führen (siehe Abschnitt 4.8) und ist deshalb zu vermeiden.

Bei Säuglingen unter einem Jahr und bei Langzeittherapie (Behandlung länger als 10 Tage) sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Langfristige und wiederholte Anwendung von Clindamycin Kabi kann zu einer Superinfektion bzw. Kolonisation der Haut und Schleimhäute mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen führen.

Eine Clindamycin-Behandlung ist unter Umständen eine mögliche Behandlungsalternative bei Patienten mit Penicillin-Allergie (Penicillin-Überempfindlichkeit). Eine Kreuzallergie zwischen Clindamycin und Penicillin ist nicht bekannt und aufgrund der Strukturunterschiede der Substanzen auch nicht zu erwarten. Es gibt jedoch in Einzelfällen Informationen über Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) gegen Clindamycin bei Personen mit bereits bestehender Penicillin-Allergie. Dies sollte bei einer Clindamycin-Behandlung von Patienten mit Penicillin-Allergie beachtet werden.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clindamycin, wurde über das Auftreten von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer übermäßigen Vermehrung von Clostridium difficile führen kann.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen und eine Hauptursache für die „antibiotikaassoziierte Kolitis“ darstellen. Hypervirulente Stämme von Clostridium difficile sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen gegenüber einer antibiotischen Therapie resistent sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD ist bei allen Patienten mit Durchfall nach antibiotischer Behandlung in Betracht zu ziehen. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu zwei Monate nach einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Falls eine antibiotikaassoziierte Diarrhö oder antibiotikaassoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, sind sofort die Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Clindamycin, zu beenden und geeignete therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

In dieser Situation sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

Clindamycin Kabi sollte nicht bei akuten Infektionen der Atemwege angewendet werden, wenn diese durch Viren verursacht sind.

Clindamycin Kabi eignet sich nicht zur Meningitistherapie, da die Konzentration des Antibiotikums, die im Liquor cerebrospinalis erreicht wird, zu gering ist.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol, der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Benzylalkohol wird bei Kleinkindern mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen einschließlich Atemproblemen (genannt „Gasping Syndrom“) in Verbindung gebracht. Daher sollte das Arzneimittel nicht an Neugeborene (bis zu 4 Wochen alt) verabreicht werden, es sei denn, es wird vom Arzt empfohlen.

Dieses Arzneimittel sollte nicht länger als eine Woche bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) angewendet werden, es sei denn, es wird vom Arzt empfohlen.

Große Mengen Benzylalkohol können sich im Körper ansammeln und unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen (sogenannte „metabolische Azidose“). Dies sollte bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Patienten mit einer Leber- und Nierenerkrankung berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten, die Clindamycin zusammen mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Fluindion) erhielten, wurden erhöhte Blutgerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen berichtet.

Die Blutgerinnungswerte sollten daher bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, engmaschig kontrolliert werden.

Clindamycin Kabi sollte möglichst nicht mit Erythromycin kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

Es besteht eine Kreuzresistenz der Erreger gegenüber Clindamycin und Lincomycin.

Clindamycin Kabi kann aufgrund seiner neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken. Hierdurch können bei Operationen unerwartete, lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten.

Clindamycin wird in erster Linie über Cytochrom CYP3A4 und zu einem geringen Anteil über Cytochrom CYP3A5 zu dem Hauptmetaboliten Clindamycinsulfoxid und dem Nebenmetaboliten N-Desmethylclindamycin metabolisiert. Deshalb können Inhibitoren von CYP3A4 und CYP3A5 die Clearance von Clindamycin reduzieren und Induktoren dieser Isoenzyme die Clearance von Clindamycin erhöhen. Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin sollte eine Überwachung auf Verlust der Wirksamkeit erfolgen.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass Clindamycin die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP2D6 nicht hemmt und CYP3A4 nur mäßig. Daher sind klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Clindamycin und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Studie mit schwangeren Frauen, in der ca. 650 Neugeborene untersucht wurden, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft Clindamycin ausgesetzt waren, zeigte keinen Anstieg der Missbildungen. Dennoch ist die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Clindamycin während der Schwangerschaft unzureichend.

Clindamycin überwindet die Placentaschranke. Es wird angenommen, dass eine therapeutisch wirksame Konzentration im Fötus erreicht wird. Bei einer Anwendung in der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Deshalb sind Sensibilisierungen, Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling nicht auszuschließen. Bei einer Anwendung in der Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen. Es liegen keine Daten über den Einfluss von Clindamycin auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch auftretende Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schläfrigkeit und Kopfschmerzen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein.

In Einzelfällen wurden Nebenwirkungen (z. B. anaphylaktischer Schock) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die den Patienten die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, das Bedienen von Maschinen und das Arbeiten

ohne ausreichende Sicherheitsvorkehrungen unmöglich machen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung beobachtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen wurden bisher nicht beobachtet. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind nicht wirksam. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Da Clindamycin Kabi intramuskulär oder intravenös verabreicht wird, ist eine Magenspülung nicht sinnvoll.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Lincosamide.

ATC-Code: J01FF01

Wirkmechanismus

Clindamycin hemmt die Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clindamycin hat eine überwiegend bakteriostatische Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clindamycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen: Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem

vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S rRNS (so genannte konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch sich die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert.

Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS_B-Phänotyp und sind daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener *in-vitro*-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS_B-Resistenz selektiert werden.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B.

Grenzwerte

Die Testung von Clindamycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für empfindliche und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (Version 6.0, gültig seit 01.01.2016)
Klinische Grenzwerte

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ²	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der Viridans-Gruppe ³		
gramnegative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
grampositive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

¹ Induzierbare Clindamycin-Resistenz kann durch den Antagonismus der Clindamycin-Aktivität durch ein Makrolid-Agens detektiert werden. Falls dies nicht festgestellt wird, sollte der Erreger als empfindlich berichtet werden. Falls dies festgestellt wird, sollte der Erreger als resistent berichtet werden, ggf. ergänzt durch den folgenden Kommentar: „Clindamycin kann weiterhin für die Kurzzeit-Therapie von mäßig schweren Infektionen von Haut und Weichteilen angewendet werden, da sich eine Resistenz bei einer derartigen Therapie normalerweise nicht entwickelt.“

² Die klinische Bedeutung von induzierbarer Clindamycin-Resistenz in der Kombinationsbehandlung von schweren Infektionen mit *S. pyogenes* ist nicht bekannt.

³ Induzierbare Clindamycin-Resistenz kann durch den Antagonismus der Clindamycin-Aktivität durch ein Makrolid-Agens detektiert werden. Falls dies nicht festgestellt wird, sollte der Erreger als empfindlich berichtet werden. Falls dies festgestellt wird, sollte der Erreger als resistent berichtet werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clindamycin – zumindest bei bestimmten Infektionen – in Frage gestellt ist, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (außer <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 Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Antibiotika-asso- ziierte pseudomem- branöse Kolitis*#				<i>Clostridium-difficile</i> - Kolitis*, Vaginal- infektion*
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Agranulozytose*, Neutropenie*, Throm- bozytopenie*, Leuko- penie*, Eosinophilie				
Erkrankungen des Immun- systems				Arzneimittelfieber, Überempfindlichkeits- reaktion auf Benzyl- alkohol („Gasping Syndrom“)	Anaphylaktische Reaktion*#	Anaphylaktischer Schock*, anaphy- laktische Reaktion, Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nerven- systems			Dysgeusie, neuro- muskulär blockierende Wirkung			Schwindel, Schläf- rigkeit, Kopfschmer- zen
Herz- erkrankungen			Herzstillstand§			
Gefäßerkrank- krankungen		Thrombophlebitis	Hypotonie§			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Durchfall, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit					
Leber- und Gallen- erkrankungen					Vorübergehende Hepatitis mit cholestatischem Ikterus	Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Makulopapulöses Exanthem, masern- ähnliches Exanthem*, Urtikaria		Toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson- Syndrom (SJS)*, Lyell-Syndrom, An- gioödem, exfoliative Dermatitis*, bullöse Dermatitis*, Erythema multiforme, Pruritus, Vaginitis	Ausschlag und Blasenbildung (Überempfind- lichkeitsreaktion)	Medikamentenaus- schlag mit Eosino- philie und systemi- schen Symptomen (DRESS-Syndrom)*, akut generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)*
Skelettmus- kulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen					Polyarthrits	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort			Schmerzen, Abszess an der Injektionsstelle			Reizung an der Injektionsstelle *
Unter- suchungen		Leberfunktionstest anomal				

* Nebenwirkungen, die nach der Zulassung identifiziert wurden

siehe Abschnitt 4.4.

§ Seltene Fälle wurden nach zu schneller intravenöser Verabreichung berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Aerobe gramnegative Mikro- organismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, wissenschaftlicher Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Die Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Es muss zwischen den verwendeten Clindamycin-Derivaten nur bis zum Zeitpunkt der Resorption und Spaltung der Ester unterschieden werden. Danach ist im Organismus Clindamycin als freie Base (Wirkform) vorhanden. Die Ester sind als Prodrugs anzusehen.

Clindamycinphosphat ist ein wasserlöslicher Ester zur parenteralen Anwendung. Bei einer intramuskulären Injektion von 300 mg betragen die maximalen Serumspiegel nach 3 Stunden ca. 6 µg/ml, nach intravenöser

Applikation von 300 mg sind die mittleren Serumkonzentrationen nach einer Stunde ca. 4 bis 6 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung des Clindamycins an Plasmaproteine ist konzentrationsabhängig und liegt im therapeutischen Bereich zwischen 40 und 94 %.

Clindamycin ist gut gewebeängig, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Diffusion in den Liquorraum ist auch bei entzündeten Meningen unzureichend. Hohe Konzentrationen werden in Knochengewebe, Synovialflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit, Pleuralflüssigkeit, Auswurf und Eiter erreicht. Folgende Konzentrationen des Wirkstoffs wurden gleichzeitig erreicht: Knochengewebe 40 % (20–75 %), Synovialflüssigkeit 50 %, Peritonealflüssigkeit 50 %, Pleuralflüssigkeit 50–90 %, Auswurf 30–75 % und Eiter 30 %.

Metabolismus

Clindamycin wird überwiegend in der Leber abgebaut.

In vitro-Studien in der menschlichen Leber und den intestinalen Mikrosomen wiesen darauf hin, dass Clindamycin in erster Linie durch Cytochrom CYP3A4 und unter geringer Beteiligung durch CYP3A5 zu Clindamycinsulfoxid und zum Nebenmetaboliten N-Desmethylclindamycin oxidiert wird. Die Serumhalbwertszeit von Clindamycin beträgt ca. 3 Stunden bei Erwachsenen und ca. 2 Stunden bei Kindern. Bei Niereninsuffizienz und bei mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert.

Einige Metaboliten sind mikrobiologisch wirksam (N-Dimethyl und Sulfoxid). Arzneimittel, die als Enzyminduktoren in der Leber wirken, verkürzen die mittlere Verweildauer des Clindamycins im Körper.

Elimination

Die Elimination von Clindamycin erfolgt zu etwa $\frac{2}{3}$ mit den Fäzes und zu $\frac{1}{3}$ mit dem Urin. Weniger als 10 % der Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Clindamycin ist nicht dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Symptome einer Intoxikation sind verminderte Aktivität der Tiere und Krämpfe.

Nach wiederholten Clindamycin-Gaben (i.m.) an Hunden wurde ein Anstieg an SGOT und SGPT berichtet. Auch wurde ein leichter Anstieg des Lebergewichts ohne morphologische Veränderungen dokumentiert. Langzeitanwendung von Clindamycin an Hunden verursachte Schäden an der Magenschleimhaut und der Gallenblase.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Entzündungen, Hämorrhagien und Gewebeschäden) wurden nach intramuskulärer und subkutaner Anwendung beobachtet. Allerdings war die Konzentration der verwendeten Lösung deutlich oberhalb der maximalen therapeutischen Konzentration.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Clindamycin. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes

des Potential von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen mit Clindamycin an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder embryo-/fetotoxische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Natriumedetat (Ph.Eur)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Wirkstoffe sind physikalisch inkompatibel mit Clindamycin Kabi: Ampicillin, Phenytoin-Natrium, Barbiturate, Aminophyllin, Calciumgluconat, Ciprofloxacin, Magnesiumsulfat, Ceftriaxon-Natrium, Diphenylhydantoin, Idarubicinhydrochlorid und Ranitidinhydrochlorid. Da Lösungen von Clindamycinsalzen einen niedrigen pH-Wert aufweisen, sind mit alkalischen Präparaten oder mit Arzneimitteln, die bei niedrigerem pH-Wert instabil sind, Inkompatibilitäten zu erwarten.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

18 Monate.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 48 Stunden bei 25 °C mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung, Ringerlactat-Lösung und 5%iger Glucose-Lösung nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen (Typ I Glas).
2 ml:
Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen
4 ml:
Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen
6 ml:
Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Clindamycin Kabi **muss** vor der intravenösen Anwendung verdünnt werden (nicht mehr als 18 mg Clindamycin pro ml Lösung) und sollte über einen Zeitraum von mindestens 10–60 Minuten infundiert werden (nicht mehr als 30 mg/min). Clindamycin Kabi darf niemals als Bolusinjektion intravenös verabreicht werden.

Dosis	Verdünnungs- lösung	Minimale Infusionszeit
300 mg	50 ml	10 Minuten
600 mg	50 ml	20 Minuten
900 mg	50–100 ml	30 Minuten
1200 mg	100 ml	60 Minuten

Clindamycin Kabi kann mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung, 5%iger Glucose-Lösung oder mit Ringerlactat-Lösung verdünnt werden.

Wenn eine intravenöse Infusion aus irgendeinem Grund nicht möglich ist, ist die intramuskuläre Anwendung indiziert.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung und ebenfalls nach der Verdünnung visuell überprüft werden. Clindamycin Kabi darf nicht verwendet werden, wenn Partikel oder eine starke Färbung der Lösung festgestellt werden. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel sollten verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg
Tel.: +49 6172 686 8200
Fax: +49 6172 686 8239
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

38352.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Juli 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt