

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clindamycin-ratiopharm[®] 300 mg/2 ml Injektionslösung

Clindamycin-ratiopharm[®] 600 mg/4 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clindamycin-ratiopharm[®] 300 mg/2 ml Injektionslösung

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 300 mg Clindamycin (als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat).

Clindamycin-ratiopharm[®] 600 mg/4 ml Injektionslösung

Jede Ampulle mit 4 ml Injektionslösung enthält 600 mg Clindamycin (als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische bakterielle Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger, wie

- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs
- Infektionen des Zahn- und Kieferbereichs
- Infektionen der tiefen Atemwege
- Infektionen des Becken- und Bauchraums
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
- Infektionen der Haut und der Weichteile
- Scharlach
- Septikämie
- Endokarditis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei intramuskulärer Gabe ist *Clindamycin-ratiopharm[®]* unverdünnt einzusetzen.

Vor der intravenösen Verabreichung muss *Clindamycin-ratiopharm[®]* verdünnt werden (siehe „Verdünnung zur i.v.-Anwendung und i.v.-Infusionsraten“ unten).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre erhalten

- bei mäßig schweren Infektionen täglich 8-12 ml *Clindamycin-ratiopharm[®]* (entsprechend 1,2 bis 1,8 g Clindamycin)
- bei schweren Infektionen täglich 16-18 ml *Clindamycin-ratiopharm[®]* (entsprechend 2,4 bis 2,7 g Clindamycin)

in 2-4 Einzeldosen

Die maximale Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre beträgt 32 ml *Clindamycin-ratiopharm[®]* (entsprechend 4,8 g Clindamycin) in 2 bis 4 Einzeldosen.

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösung

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter über 4 Wochen bis 14 Jahre erhalten in Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion 20 bis 40 mg Clindamycin pro kg KG in 3 bis 4 Einzeldosen.

Clindamycin sollte auf Grundlage des Gesamtkörpergewichts unabhängig von Adipositas dosiert werden.

Die maximale Tagesdosis sollte die von Erwachsenen nicht überschreiten.

Dosierung bei Lebererkrankungen

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Clindamycin. Eine Dosisreduktion ist in der Regel nicht erforderlich, wenn *Clindamycin-ratiopharm*[®] alle 8 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 notwendig werden oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls.

Dosierung bei Nierenerkrankungen

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

Dosierung bei Hämodialyse

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

Art der Anwendung

Clindamycin-ratiopharm[®] wird intramuskulär injiziert oder intravenös infundiert. *Clindamycin-ratiopharm*[®] darf auf keinen Fall unverdünnt intravenös injiziert werden!

Bei intramuskulärer Gabe sollte eine Einzeldosis von 600 mg Clindamycin nicht überschritten werden.

Verdünnung zur i.v.-Anwendung und i.v.-Infusionsraten

Vor der intravenösen Infusion ist die Lösung so zu verdünnen, dass die Konzentration nicht mehr als 12 mg Clindamycin pro ml Lösung beträgt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 30 mg Clindamycin pro Minute nicht übersteigen. Die üblichen Infusionsraten sind:

Dosis	Lösung	Zeit
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	100 ml	30 min
1 200 mg	100 ml	40 min

Als Einzelinfusion sollten nicht mehr als 1 200 mg Clindamycin pro Stunde gegeben werden.

Zur Herstellung der intravenösen Infusion sind nur isotonische Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung zu verwenden.

Dauer der Anwendung

Beim Verdacht auf eine Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken oder bei Nachweis von β -hämolisierenden Streptokokken sollte die Behandlung mindestens 10 Tage lang durchgeführt werden.

Bei langfristiger Anwendung siehe auch Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Lincomycin (es besteht eine Parallerergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei

- eingeschränkter Leberfunktion
- Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit)
- Magen-Darm-Erkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. frühere Entzündungen des Dickdarms),
- Atopie,
- Allergien und Asthma.

Hinweis

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

Bei Patienten, die mit Clindamycin behandelt wurden, wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen wie z. B. Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und akut generalisierendes pustulöses Exanthem (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).

Bei Langzeittherapie (Behandlung länger als 10 Tage) sollten in regelmäßigen Abständen Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

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

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

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen und eine Hauptursache für die „antibiotikaassoziierte Kolitis“ darstellen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie 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 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann. Daraus kann sich eine Kolitis, einschließlich einer pseudomembranösen Kolitis entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), deren Schweregrad von leicht bis tödlich reichen kann.

Bei Verdacht auf antibiotikaassoziierte Diarrhö oder antibiotikaassoziierte Kolitis sowie bei bestätigter antibiotikaassoziierter Diarrhö oder antibiotikaassoziierter Kolitis sollten sofort die Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Clindamycin, abgebrochen und geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. In dieser Situation sind Peristaltikhemmer kontraindiziert.

Clindamycin eignet sich nicht zur Therapie einer Meningitis, da Clindamycin nicht in ausreichender Konzentration in den Liquor cerebrospinalis diffundiert.

Fälle von akuter Nierenschädigung, einschließlich akuten Nierenversagens, wurden gelegentlich berichtet. Bei Patienten, die an vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen leiden oder gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel anwenden, ist eine Überwachung der Nierenfunktion in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Clindamycin-ratiopharm[®] sollte nicht unverdünnt als Bolus intravenös injiziert werden, sondern als Infusion über mindestens 10 bis 60 Minuten entsprechend der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Art der Anwendung verabreicht werden.

Eine Clindamycin-Behandlung ist u. U. eine mögliche Behandlungsalternative bei 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) auch gegen Clindamycin bei Personen mit bereits bestehender Penicillin-Allergie. Dies sollte bei einer Clindamycin-Behandlung von Patienten mit Penicillin-Allergie beachtet werden.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein Antagonismus (induzierbare Resistenz) wurde *in vitro* zwischen Clindamycin und Erythromycin gegen eine Untergruppe Makrolid-resistenter Bakterienstämme nachgewiesen. Wegen einer möglichen klinischen Signifikanz sollten beide Mittel nicht gleichzeitig angewendet werden, es sei denn, es wurden ausreichende Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt.

Es besteht eine Kreuzresistenz der Erreger gegenüber Clindamycin und Lincomycin.

Clindamycin kann aufgrund seiner neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken (z. B. Ether, Tubocurarin, Pancuroniumhalogenid). Hierdurch können bei Operationen unerwartete, lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten. Aus diesem Grund sollte *Clindamycin-ratiopharm*[®] bei Patienten, die solche Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

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 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 Arzneistoffen, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Studie an schwangeren Frauen, in der ca. 650 Neugeborene untersucht wurden, die während des 1. Trimenons der Schwangerschaft Clindamycin ausgesetzt waren, zeigte keinen Anstieg an Missbildungen. Dennoch ist die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Clindamycin während der Schwangerschaft unzureichend.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Es wurde berichtet, dass systemisch angewendetes Clindamycin Werte von < 0,5 bis 3,8 µg/ml in der menschlichen Muttermilch erreicht. Deshalb sind negative Auswirkungen auf die gastrointestinale Flora, wie Durchfälle oder Blut im Stuhl, Sensibilisierungen, Hautausschlag und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling nicht auszuschließen.

Wegen der Gefahr von schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Säugling soll Clindamycin von stillenden Müttern nicht eingenommen/angewendet werden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen. Humandaten zur Wirkung von Clindamycin auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Clindamycin-ratiopharm[®] hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, siehe Abschnitt 4.8) können das Konzentrationsvermögen und die Reaktionszeit beeinflussen und damit Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösung

ratiopharm

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	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Kategorie wurden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge entsprechend ihres Schweregrads sortiert.

Systemorganklasse	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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pseudomembranöse Kolitis* [#]				<i>Clostridioides- difficile</i> -Kolitis*, Vaginalinfektion*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose*, Neutropenie*, Thrombozytopenie*, Leukopenie*, Eosinophilie				
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelfieber	Anaphylaktische Reaktion*	Anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nervensystems			Dysgeusie, neuromuskulär blockierende Wirkung			Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Herzkrankungen			Herz- und Atemstillstand [§]			

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösungratiopharm

Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis	Hypotonie [§]			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit					
Leber- und Gallenerkrankungen					Vorübergehende Hepatitis mit cholestaticem Ikterus	Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Makulopapulöses Exanthem, masernähnliches Exanthem*, Urtikaria		Toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, Lyell-Syndrom, Quincke-/Angioödem*, exfoliative Dermatitis*, bullöse Dermatitis*, Erythema multiforme, Pruritus, Vaginitis	Ausschlag und Blasenbildung (Überempfindlichkeitsreaktionen)	Medikamenten-ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)*, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Polyarthrit	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Akute Nierenschädigung [#] siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen, Abszess an der Injektionsstelle			Reizungen an der Injektionsstelle*
Untersuchungen		Leberfunktionstest anomal				

* Nebenwirkungen, die im Gebrauch nach der Zulassung identifiziert wurden.

siehe Abschnitt 4.4.

§ Über seltene Fälle nach zu schneller intravenöser Applikation wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen Nebenwirkungen von Antibiotika (Klasseneffekt)

Häufig kann sich unter Therapie mit *Clindamycin-ratiopharm*[®] eine pseudomembranöse Kolitis entwickeln. Sofort nach Feststellung (Diagnose) einer pseudomembranösen Kolitis sind ärztlicherseits ein Abbruch der Behandlung mit *Clindamycin-ratiopharm*[®] zu erwägen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Allergische Reaktionen treten teilweise schon nach Erstanwendung auf. Sehr selten treten schwere akute allergische Reaktionen auf, wie z. B. anaphylaktischer Schock. Hier muss die Behandlung mit *Clindamycin-ratiopharm*[®] sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei rascher intravenöser Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl, Brechreiz oder gelegentlich ernsthaften Herz-Kreislauf-Störungen (z. B. Blutdruckabfall und Herzstillstand) auftreten. *Clindamycin-ratiopharm*[®] darf daher intravenös nicht injiziert, sondern nur infundiert werden. Hierfür ist *Clindamycin-ratiopharm*[®] vorher zu verdünnen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen wurden bisher nicht beobachtet. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind nicht wirksam bei der Elimination von Clindamycin aus dem Serum. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Clindamycin ist ein halbsynthetisches Pyranosid. Pyranoside zeigen keine Verwandtschaft mit anderen bekannten Antibiotika; ATC-Code: J01FF01

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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 rRNA (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist.

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

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösung

ratiopharm

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 14.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ^{1), 2)}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	(≤ 4 mg/l) ³⁾	(> 4 mg/l) ³⁾
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

¹⁾ Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz (MLS_B-Resistenz) erfolgt über den Antagonismus von Clindamycin mit einem Makrolid-Antibiotikum. Wenn kein Antagonismus nachgewiesen wird, liegt Clindamycin-Empfindlichkeit vor. Wenn ein Antagonismus nachgewiesen wird, liegt eine Clindamycin-Resistenz vor.

²⁾ Die Empfehlung des NAK bei nachgewiesener induzierbarer MLS_B-Resistenz ist wie folgt:

1. Es erfolgt für Clindamycin keine Angabe eines Testergebnisses.
2. Es wird statt eines Ergebnisses folgender Kommentar angebracht:

Induzierbare MLS_B-Resistenz nachgewiesen. Clindamycin ist zur Monotherapie nicht geeignet, kann aber in Kombination mit einem β-Laktam oder Glykopeptid weiterhin zur Therapie verwendet werden.

³⁾ Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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 in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> [≈]
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe [^]
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp. [°] (außer <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> [°]
<i>Fusobacterium necrophorum</i> [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösung

ratiopharm

Peptostreptococcus spp. [°]
Prevotella spp. [°]
Cutibacterium acnes [°]
Veillonella spp. [°]
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis [°]
Chlamydia pneumoniae [°]
Mycoplasma hominis [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Staphylococcus epidermidis [#]
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

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

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

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 50\%$.

⁼ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Proteinbindung

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

Clindamycin-ratiopharm[®] Injektionslösung

ratiopharm

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat ist ein wasserlöslicher Ester zur parenteralen Gabe.

Bei einer intramuskulären Injektion von 300 mg betragen die maximalen Serumkonzentrationen nach 3 Stunden ca. 6 µg/ml, nach intravenöser Applikation von 300 mg finden sich nach einer Stunde mittlere Serumkonzentrationen von ca. 4 bis 6 µg/ml.

Die Bindung von Clindamycin an Plasmaproteine ist konzentrationsabhängig und liegt im therapeutischen Bereich zwischen 60 und 94 %.

Clindamycin ist gut gewebebegängig, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Diffusion in den Liquorraum ist auch bei entzündeten Meningen unzureichend. Hohe Konzentrationen werden im Knochengewebe erreicht.

Biotransformation und Elimination

Clindamycin wird überwiegend in der Leber abgebaut. Einige Metaboliten sind mikrobiologisch wirksam. Medikamente, die als Enzyminduktoren in der Leber wirken, verkürzen die mittlere Verweildauer von Clindamycin im Körper.

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 Elimination von Clindamycin erfolgt zu etwa $\frac{2}{3}$ mit den Fäzes und zu $\frac{1}{3}$ mit dem Urin.

Die Serumhalbwertszeit von Clindamycin beträgt ca. 3 Stunden bei Erwachsenen und ca. 2 Stunden bei Kindern. Bei eingeschränkter Nierenfunktion und mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert.

Clindamycin ist nicht dialysierbar.

Adipöse pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und adipöse Erwachsene im Alter von 18 bis 20 Jahren

Eine Analyse der pharmakokinetischen Daten bei adipösen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und adipösen Erwachsenen im Alter von 18 bis 20 Jahren zeigte, dass die Clindamycin-Clearance und das auf das Gesamtkörpergewicht normalisierte Verteilungsvolumen vergleichbar zu Normalgewichtigen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Clindamycin. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

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

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Clindamycin-ratiopharm[®] darf nicht zusammen mit Ampicillin, Phenytoin-Natrium, Barbituraten, Aminophyllin, Calciumgluconat und Magnesiumsulfat in einer Mischspritze gegeben werden. Die Verabreichung dieser Arzneistoffe muss getrennt erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clindamycin-ratiopharm[®] 300 mg/2 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Clindamycin-ratiopharm[®] 600 mg/4 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor intravenöser Anwendung muss die Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Clindamycin-ratiopharm[®] ist kompatibel mit isotonischer Natriumchlorid- und 5%iger Glucoselösung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Clindamycin-ratiopharm[®] 300 mg/2 ml Injektionslösung
33387.00.00

Clindamycin-ratiopharm[®] 600 mg/4 ml Injektionslösung
33387.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Januar 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig