

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche mit 6 ml Injektionslösung enthält 900 mg Clindamycin (als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol (9 mg/ml), Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid.

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 HNO-Bereichs
- Infektionen des Zahn- und Kieferbereichs
- Infektionen der tiefen Atemwege
- Infektionen des Becken- und Bauchraumes
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Scharlach
- Sepsis
- Endokarditis

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre

- mäßig schwere Infektionen  
täglich 8–12 ml *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* (entsprechend 1,2–1,8 g Clindamycin) in 2–4 Einzeldosen.
- schwere Infektionen  
täglich 16–18 ml *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* (entsprechend 2,4–2,7 g Clindamycin) in 2–4 Einzeldosen

Die maximale Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre beträgt 32 ml *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* (entsprechend 4,8 g Clindamycin) in 2–4 Einzeldosen.

Kinder im Alter über 4 Wochen bis 14 Jahre

- in Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion 20–40 mg Clindamycin/kg KG in 3–4 Einzeldosen.

**Dosierung bei Lebererkrankungen**

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen verlängert sich die Eliminations-Halbwertszeit von Clindamycin. Eine Dosisreduktion ist in der Regel nicht erforderlich, wenn *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* alle 8 h gegeben wird. Es sollte aber bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine Überwachung der Plasmaspiegel von Clindamycin erfolgen. Entsprechend den

Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisverringerung notwendig werden oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalles.

**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 Dosisverringerung oder alternativ ein verlängertes Dosierungsintervall von 8 h oder sogar von 12 h 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® 900 mg/6 ml Injektionslösung* wird intramuskulär injiziert oder intravenös infundiert. *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* darf auf keinen Fall unverdünnt intravenös injiziert werden!

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

Vor intravenöser Infusion ist die Lösung so zu verdünnen, dass die Konzentration nicht mehr als 12 mg Clindamycin/ml Lösung beträgt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 30 mg Clindamycin/min nicht übersteigen. Als Einzelinfusion sollten nicht mehr als 1200 mg Clindamycin/h gegeben werden.

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

Bei langfristiger Anwendung siehe auch Abschnitt 4.4.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Clindamycin oder Lincomycin (es besteht eine Kreuzallergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere Benzylalkohol, oder Lokalanästhetika (wie z. B. Lidocain oder mit Lidocain verwandte Arzneistoffe).

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

**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)

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

Clindamycin eignet sich nicht zur Meningistherapie, da die im Liquor cerebrospinalis erreichbaren Antibiotikakonzentrationen zu gering sind.

Bei Langzeittherapie (Behandlung länger als 3 Wochen) sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

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

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 Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

*C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. 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 muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhoe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Falls eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe oder eine Antibiotika-assoziierte Colitis (pseudomembranöse Enterokolitis) vermutet oder bestätigt wird, ist die Antibiotika-Therapie (inklusive Clindamycin) zu beenden und sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

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.

Sehr selten treten schwere akute allergische Reaktionen auf, wie z. B. anaphylaktischer Schock.

Hier muss die Behandlung mit *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

*Clindamycin-ratiopharm® Injektionslösung* darf nicht unverdünnt intravenös injiziert werden (Siehe Abschnitt 4.2).

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

*Clindamycin-ratiopharm® Injektionslösung* enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol wird mit der schwerwiegenden Schnappatmung bei Frühgeborenen in Zusammenhang gebracht. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Die Menge an Benzylalkohol, ab der eine Toxizität auftritt ist nicht bekannt.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* 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-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* kann aufgrund seiner neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken (z. B. Ether, Tubocurarin, Pancuroniumhalogenid). Hierdurch können bei Operationen unerwartete, lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten.

Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva („Anti-Baby-Pille“) ist bei gleichzeitiger Anwendung von *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* in Frage gestellt. Daher sollten während der Behandlung mit *Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* zusätzlich andere empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Vitamin-K-Antagonisten: Bei Patienten, die Clindamycin zusammen mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Fluindion) erhalten, 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.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder Schädigung des Fötus aufgrund von Clindamycin, ausgenommen bei Dosierungen die maternale Toxizität hervorrufen.

Clindamycin passiert die Plazenta. Nach mehrfachen Dosen betrug die Konzentrationen im Fruchtwasser etwa 30 % der Konzentrationen im mütterlichen Blut.

Benzylalkohol kann die Plazenta passieren (siehe Abschnitt 4.3).

In klinischen Studien mit schwangeren Frauen, konnte die systemische Verabreichung von Clindamycin während des zweiten und dritten Trimesters nicht mit einer erhöhten Häufigkeit an angeborenen Missbildungen in Verbindung gebracht werden. Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen während des ersten Trimesters.

Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

##### Stillzeit

Oral und parenteral verabreichtes Clindamycin geht in die Muttermilch über (Bereich von 0,7–3,8 µg/ml).

Beim gestillten Säugling können Sensibilisierungen, Durchfälle und Sprossspitzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. Aufgrund von möglichen schweren Nebenwirkungen für den Säugling sollte Clindamycin bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Studien an Ratten mit oraler Clindamycin-Behandlung zeigten keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität und Paarungsfähigkeit.

Bei einer Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben.

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

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, weil es zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schläfrigkeit oder Schwindel kommen kann. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann jedoch das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

#### 4.8 Nebenwirkungen

|                      |  |
|----------------------|--|
| <i>sehr häufig</i>   | ≥ 1/10   |
| <i>häufig</i>        | ≥ 1/100 bis < 1/10   |
| <i>gelegentlich</i>  | ≥ 1/1.000 bis < 1/100  |
| <i>selten</i>        | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000   |
| <i>sehr selten</i>   | < 1/10.000   |
| <i>nicht bekannt</i> | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Reversible Auswirkungen auf das Blutbild, die toxischer und allergischer Art sein können und sich in Form von Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophi-

lie, Neutropenie und Granulozytopenie zeigen.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol

Nicht bekannt: anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittellexanther mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)

##### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Neuromuskulär-blockierende Wirkung

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel und Beeinträchtigung des Geruchssinns

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4)

Häufig bis sehr häufig: Weiche Stühle und Durchfälle, manchmal verbunden mit Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen. Diese sind meist leichter Natur und klingen oft während der Behandlung, ansonsten nach Absetzen, ab. Diese Nebenwirkungen sind applikations- und dosisabhängig.

Sehr selten: Beeinträchtigung des Geschmackssinns.

Nicht bekannt: Ösophagitis und Mundschleimhautentzündung

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leichte, vorübergehende Erhöhung der Serumtransaminasen.

Sehr selten: Vorübergehende Hepatitis mit cholestatischer Gelbsucht.

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: makulopapulöses Exanthem

Gelegentlich: Erythema multiforme, Allergien in Form von masernähnlichem Exanthem, Pruritus, Urtikaria.

Selten: Schwellungen (Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen), Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Diese Reaktionen treten teilweise schon nach Erstanwendung auf; Juckreiz, desquamatoöse und bullöse Hautentzündung.

Nicht bekannt: akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), exfoliative Dermatitis

##### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Polyarthrit

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Scheidenkatarrh

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reizungen, Schmerzen, Indurationen und sterile Abszesse an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion; Schmerzen und Thrombophlebitis nach intravenöser Applikation.

Gelegentlich: Ernsthafte Herz-Kreislauf-Störungen (z. B. Blutdruckabfall und Herzstillstand) bei rascher intravenöser Injektion (siehe auch Abschnitt 4.2).

Selten: Arzneimittelfieber

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock, teilweise schon nach Erstanwendung (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl, Brechreiz bei rascher intravenöser Injektion (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### 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. 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

#### Wirkungsweise

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 rRNS (sog. konstitutive MLS<sub>B</sub>-Resistenz), wodurch sich die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert. Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-Resistenz selektiert werden.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS<sub>B</sub>-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 sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

| Erreger  | Sensibel    | Resistent  |
|--|-------------|------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.                     | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) | ≤ 0,5 mg/l  | > 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                | ≤ 0,5 mg/l  | > 0,5 mg/l |
| Streptokokken der „Viridans“-Gruppe            | ≤ 0,5 mg/l  | > 0,5 mg/l |
| Gram-negative Anaerobier                       | ≤ 4 mg/l    | > 4 mg/l   |
| Gram-positive Anaerobier                       | ≤ 4 mg/l    | > 4 mg/l   |

#### 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: Dezember 2013):

| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>                        |
|--|
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>                      |
| <i>Actinomyces israelii</i> <sup>o</sup>                         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)              |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                    |
| Streptokokken der „Viridans“-Gruppe <sup>o,^</sup>               |
| <b>Anaerobe Mikroorganismen</b>                                  |
| <i>Bacteroides</i> spp. <sup>o</sup> (außer <i>B. fragilis</i> ) |
| <i>Clostridium perfringens</i> <sup>o</sup>                      |
| <i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>                           |
| <i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>                           |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>                      |
| <i>Prevotella</i> spp. <sup>o</sup>                              |
| <i>Propionibacterium</i> spp. <sup>o</sup>                       |
| <i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>                             |

|   |
|---|
| <b>Andere Mikroorganismen</b>   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>   |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>   |
| <i>Mycoplasma hominis</i> <sup>o</sup>  |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>                               |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>  |
| <i>Staphylococcus hominis</i>   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>§</sup>   |
| <b>Anaerobe Mikroorganismen</b>   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>   |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>   |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterococcus</i> spp.  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Escherichia coli</i>   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   |
| <i>Klebsiella</i> spp.  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |
| <b>Anaerobe Mikroorganismen</b>   |
| <i>Clostridium difficile</i>  |
| <b>Andere Mikroorganismen</b>   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>   |

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>^</sup> 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.

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

Bei einer intramuskulären Injektion von 300 mg betragen die maximalen Serumspiegel nach 3 h ca. 6 µg/ml, nach intravenöser Applikation von 300 mg finden sich nach 1 h mittlere Serumkonzentrationen von ca. 4–6 µg/ml.

#### **Verteilung**

Die Bindung des Clindamycins an Plasmaproteine ist konzentrationsabhängig und liegt im therapeutischen Bereich zwischen 60 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 im Knochengewebe erreicht.

#### **Metabolismus**

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

#### **Elimination**

Die Elimination von Clindamycin erfolgt zu etwa 2/3 mit den Faeces und zu 1/3 mit dem Urin.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### **● Akute Toxizität**

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Clindamycin und dessen Salzen an verschiedenen Tierspezies haben LD<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 1800–2620 mg/kg KG nach oraler Gabe und zwischen 245 und 820 mg/kg KG nach intravenöser Gabe ergeben. Das Vergiftungsbild zeigte eine stark verminderte Aktivität der Tiere sowie Konvulsionen.

#### **● Chronische Toxizität**

Die wiederholte Gabe von Clindamycinphosphat über 6 Tage an Ratten (subkutane Applikation) und an Hunden (intravenöse und intramuskuläre Applikation) verursachte keine systemischen toxischen Effekte. Nach Applikation von Clindamycinphosphat über 1 Monat an Ratten (s.c.) und Hunden (i.m. und i.v.) konnten ebenfalls keine substanzbedingten Einflüsse auf die Körpergewichtsentwicklung, auf klinisch-chemische und hämatologische Parameter sowie auf die Organhistopathologie festgestellt werden. Bei Hunden wurden nach intramuskulärer Gabe von 30–90 mg/kg KG täglich Erhöhungen der SGOT und SGPT sowie ein leichter dosisabhängiger Anstieg des relativen Lebergewichts ohne Hinweis auf morphologische Veränderungen festgestellt.

Lokale Reaktionen um die Injektionsstelle (Entzündungen, Hämorrhagien und Gewebeschäden) wurden bei intramuskulärer und

subkutaner Applikation beobachtet, wobei die Konzentration der applizierten Lösung die maximal therapeutisch zulässige Konzentration weit überstieg.

#### **● Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial**

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität von Clindamycin ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

#### **● Reproduktionstoxizität**

Untersuchungen mit Clindamycin an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder embryofetotoxische Eigenschaften. Eine größere Studie an Schwangeren, bei der auch ca. 650 im 1. Trimester der Schwangerschaft exponierte Neugeborene untersucht wurden, zeigte keine erhöhten Fehlbildungsraten. Clindamycin wurde im Nabelschnurblut mit ca. 50 % der maternalen Serumkonzentration gemessen. Es ist davon auszugehen, dass im Fetus therapeutische Konzentrationen erreicht werden können. Der Übergang in die Muttermilch ist nachgewiesen; die Konzentrationen betrugen bis zu 4 µg/ml nach maternalen Dosen von 600 mg und bis zu 2 µg/ml nach Dosen von 300 mg. Bis auf einen einzelnen Fallbericht sind bisher keine Anzeichen für unerwünschte Wirkungen auf gestillte Säuglinge bekannt geworden.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol (9 mg/ml), Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

*Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung* 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 bei Raumtemperatur 48 h haltbar.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 24 h bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollten 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 30 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu je 6 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® 900 mg/6 ml Injektionslösung* 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. ZULASSUNGSNUMMER**

45321.01.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
26. November 2007

### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2014

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt