

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindamycin Kabi 150 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung 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:

1 Ampulle mit 2 ml enthält 18 mg Benzylalkohol und 16,9 mg Natrium.

1 Ampulle mit 4 ml enthält 36 mg Benzylalkohol und 33,9 mg Natrium.

1 Ampulle mit 6 ml enthält 54 mg Benzylalkohol und 50,9 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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 gram-negative Bakterien gegeben werden, um mögliche gram-negative Bakterien zu erfassen.
- Infektionen des Bauchraums wie Peritonitis und abdominelle Abszesse, bei denen Clindamycin das Mittel der Wahl ist (in Kombination mit einem Antibiotikum, das gegen aerobe gram-negative Bakterien wirksam ist)
- Infektionen des Beckens und der weiblichen Geschlechtsorgane wie entzündliche Beckenerkrankung, Endometritis,

perivaginale Infektionen, Tuboovarialabszesse, Salpingitis, Beckenzellgewebsentzündungen bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Antibiotikums, das gegen aerobe gram-negative 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 gram-negative 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 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 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.

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 10–40 Minuten infundiert werden. Die Konzentration sollte 12 mg Clindamycin pro ml Lösung nicht überschreiten.

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

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung und 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Clindamycin Kabi enthält Benzylalkohol in folgenden Mengen: 18 mg in 2 ml, 36 mg in 4 ml und 54 mg in 6 ml Injektionslösung. Deshalb darf Clindamycin Kabi nicht bei Früh- und Neugeborenen angewendet werden.

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 2 bis 3 Wochen nach der Behandlung mit

**Clindamycin Kabi 150 mg/ml
Injektionslösung****Fresenius Kabi**

Clindamycin Kabi berichtet. Die Erkrankung nimmt wahrscheinlich bei älteren oder gebrechlichen Patienten einen schwereren Verlauf.

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.

Bei langfristiger Anwendung des Arzneimittels sollten ebenso wie bei Säuglingen unter einem Jahr in regelmäßigen Abständen Leber-, Nierenfunktion und Blutbild kontrolliert werden.

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 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 Kabi kann zu einer Superinfektion bzw. Kolonisation der Haut und Schleimhäute mit resistenten Keimen oder Sprossspitzen 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.

Colitis: Clindamycin-Therapie wird mit pseudomembranöser Colitis in Zusammenhang gebracht, die während oder 2 bis 3 Wochen nach Clindamycin-Behandlung auftreten und tödlich verlaufen kann. Sie ist mit schwerem und anhaltendem Durchfall verbunden. Vorsicht ist geboten, wenn Clindamycin Kabi einem Patienten verschrieben wird, der zu Magen-Darm-Erkrankungen und insbesondere zu Colitis neigt. Arzneimittel, die Verstopfung verursachen, und motilitätshemmende Arzneimittel sollten vermieden werden.

Wenn während der Therapie schwerer Durchfall auftritt, ist Clindamycin Kabi sofort abzusetzen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind zu ergreifen.

Clindamycin Kabi sollte nicht bei akuten Infektionen der Atemwege angewendet wer-

den, wenn diese durch Viren verursacht sind.

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

Säuglinge und Kinder unter 3 Jahre

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,73 mmol (oder 16,9 mg) Natrium pro Ampulle mit 2 ml Lösung, 1,47 mmol (oder 33,9 mg) Natrium pro Ampulle mit 4 ml Lösung und 2,21 mmol (50,9 mg) Natrium pro Ampulle mit 6 ml Lösung. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 18 mg Benzylalkohol pro Ampulle mit 2 ml, 36 mg Benzylalkohol pro Ampulle mit 4 ml und 54 mg Benzylalkohol pro Ampulle mit 6 ml.

Wegen des Risikos tödlicher toxischer Reaktionen durch die übermäßige Aufnahme von Benzylalkohol von 90 mg/kg/Tag sollte dieses Arzneimittel nicht bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren angewendet 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.

Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Anwendung von Clindamycin Kabi in Frage gestellt. Daher sollten während der Behandlung mit Clindamycin Kabi zusätzlich andere, nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

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 Sprossspitzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling nicht auszuschließen. Bei einer Anwendung in der Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

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

Folgende Häufigkeitsangaben werden in den Angaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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 3

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-53173 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 intra-

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)
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					
		Reversible Auswirkungen auf das Blutbild, die toxischer und allergischer Art sein können und sich in Form von Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Neutropenie und Granulozytopenie zeigen.			
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>					
			Schwellungen (Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen), Arzneimittelfieber sowie Erythema exsudativum multiforme (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) und Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom).	Schwere akute allergische Reaktionen wie z. B. anaphylaktischer Schock. Diese Reaktionen können schon nach der ersten Verabreichung auftreten. In diesem Fall muss die Behandlung mit Clindamycin Kabi sofort abgebrochen und die erforderlichen Notfallmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).	
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>					
		Neuromuskulärblockierende Wirkung.			Geschmacks- und Geruchsveränderung, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit.
<u>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</u>					
			Fälle von Herz-Lungen-Versagen und Blutdruckabfall nach zu rascher Verabreichung wurden berichtet (Clindamycin Kabi darf deshalb intravenös nicht injiziert, sondern nur als verdünnte Lösung infundiert werden).		
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Gastrointestinale Störungen treten in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall auf, die meist leichter Natur sind und häufig schon während, sonst nach Absetzen der Therapie abklingen. Diese Nebenwirkungen sind applikations- und dosisabhängig. Möglich sind auch Ösophagitis und Entzündung der Mundschleimhaut.		Pseudomembranöse Enterokolitis kann sich während oder nach der Behandlung mit Clindamycin Kabi entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).			
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>					
	Leichte, vorübergehende Erhöhung der Serumtransaminasen.			Vorübergehende Hepatitis mit cholestatischer Gelbsucht.	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>					
		Allergien in Form von morbilliformem Exanthem sowie Pruritus und Urtikaria.	Juckreiz, Kolpitis sowie desquamatoöse und bullöse Hautentzündungen.		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
				Polyarthrit wird sehr selten beobachtet.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Nach intramuskulärer Injektion können lokale Reizungen, Schmerzen, Indurationen und sterile Abszesse an der Injektionsstelle auftreten.	Schmerzen und Thrombophlebitis nach intravenöser Applikation. Nach rascher intravenöser Injektion können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Flush oder Übelkeitsgefühl auftreten.			

venös verabreicht wird, ist eine Magenspülung nicht sinnvoll.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Clindamycin ist ein halbsynthetisches Pyranosid und Lincosamid. Pyranoside zeigen keine Verwandtschaft mit anderen bekannten Antibiotika.

ATC-Code: J01FF01

Wirkmechanismus

Clindamycin hemmt die Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clindamycin hat eine überwiegend bakterio-statische 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
Grenzwerte

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 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

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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Europa auf Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen deutschen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Z.A.R.S.) und einem Bericht über Resistenzstudien in Europa:

Üblicherweise empfindliche Spezies	Bemerkungen
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen	
<i>Actinomyces israelii</i> ^o	

<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe [^]	
Anaerobe Mikroorganismen	
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (außer <i>B. fragilis</i>)	
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o	
<i>Peptococcus</i> spp. ^o	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Veillonella</i> spp. ^o	
Andere Mikroorganismen	
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o	
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o	
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o	
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können	
Aerobe Gram-positive 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 pneumoniae</i>	Höhere Resistenzraten in Belgien (> 20 %), Italien (bis zu 48 %), Spanien (bis zu 49 %), Ungarn (> 30 %) und Polen (> 30 %)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen	
<i>Moraxella catarrhalis</i> [§]	
Anaerobe Mikroorganismen	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	Höhere Resistenzraten von <i>Clostridium</i> in Spanien (10–20 %)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Höhere Resistenzraten in Spanien (10–20 %)
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Von Natur aus resistente Spezies	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i> spp.	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<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 Clindamycin an Plasmaproteine ist konzentrationsabhängig und liegt im therapeutischen Bereich zwischen 40 und 94 %.

Clindamycin ist gut gewebebegänglich, 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 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. 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 Sulf-oxid). 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 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

Folgende Substanzen 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 Substanzen, die bei niedrigem 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 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten 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 12 mg Clindamycin pro ml Lösung) und sollte über einen Zeitraum von mindestens 10–40 Minuten infundiert werden (nicht mehr als 30 mg/min). Clindamycin

**Clindamycin Kabi 150 mg/ml
Injektionslösung****Fresenius Kabi**

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	100 ml	30 Minuten
1200 mg	100 ml	40 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.

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

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt