

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindamycin 1A Pharma 150 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält: 169,235 mg Clindamycinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Clindamycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Kapsel Clindamycin 1A Pharma enthält 79 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Undurchsichtige, braun/rotbraune Hartgelatinekapselform, gefüllt mit homogenem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Clindamycin-empfindliche Erreger verursachte akute und chronische bakterielle Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

Infektionen der oberen Atemwege: Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media, wenn eine Behandlung mit primären Antibiotika erfolglos oder unmöglich ist.

Infektionen der tiefen Atemwege: Bronchitis, Pneumonie, Empyem und Lungenabszess.

Infektionen des Becken- und Bauchraumes: Peritonitis und abdominale Abszesse, sofern Clindamycin in Verbindung mit einem Antibiotikum von entsprechender Wirksamkeit im gramnegativen Aerobenbereich verabreicht wird.

Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane: Endometritis, Vaginalstumpf-Infektion, Tuboovarialabszess, Salpingitis und Infektionen des kleinen Beckens. Dabei soll Clindamycin mit einem das gramnegative aerobe Spektrum abdeckenden Antibiotikum kombiniert werden. Bei einer Chlamydia trachomatis-bedingten Zervizitis ist Clindamycin auch in Monotherapie wirksam.

Schwer behandelbare Infektionen der Haut und Weichteile: Akne, Furunkel, Zellulitis, Impetigo, Abszesse und Wundinfektionen, Erysipel und Paronychie (Panaritium)

Infektionen der Knochen und Gelenke: Osteomyelitis und septische Arthritis

Infektionen im Zahn- und Kieferbereich: Periodontalabszess, Periodontitis

Endokarditis: Die Wirksamkeit von Clindamycin in der Behandlung ausgewählter Fälle von Endokarditis wurde nachgewiesen, wenn sich Clindamycin bei erreichbarem Serumspiegel in vitro als bakterizid gegenüber dem verursachenden Keim erweist.

Scharlach, wenn eine Behandlung mit primären Antibiotika erfolglos oder unmöglich ist.

Septikämie (Blutvergiftung) bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen verursacht durch Staphylococcus aureus, Streptokokken (mit Ausnahme von Enterococcus faecalis) und empfindliche Anaerobier

Toxoplasmatische Enzephalitis bei Patienten mit AIDS: Bei Unverträglichkeit der konventionellen Therapie erwies sich Clindamycin in Kombination mit Pyrimethamin als wirksam.

Clindamycin ist besonders für Patienten mit erwiesener Penicillin- oder Cephalosporin-überempfindlichkeit geeignet.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Clindamycin zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, vom Zustand des Patienten und der Erregerempfindlichkeit. Zur Vermeidung von Ösophagus-Irritationen sollen die Kapseln mit reichlich Wasser eingenommen werden.

Erwachsene, Jugendliche über 12 Jahre sowie ältere Patienten

nehmen in Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion täglich 600 – 1800 mg Clindamycin (4-12 Kapseln). Die Tagesdosis wird auf 2, 3 oder 4 Einzelgaben verteilt.

Kinder (über 1 Monat bis 12 Jahre)

erhalten in Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion täglich 8-25 mg Clindamycin pro Kilogramm Körpergewicht in drei bis vier gleichen Dosen.

Für Kinder unter 6 Jahren sind feste orale Darreichungsformen nicht geeignet.

Dosierung bei speziellen Indikationen:

Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane:

Stationäre Behandlung: 900 mg Clindamycin Phosphat alle 8 Stunden i.v. sowie zusätzlich Gabe eines Antibiotikums mit geeignetem gramnegativen aeroben Spektrum; z.B. Gentamycin 2,0 mg/kg gefolgt von 1,5 mg/kg alle 8 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die intravenöse Therapie soll mindestens vier Tage durchgeführt und frühestens 48 Stunden nach Besserung des Zustandsbildes beendet werden.

Daran anschließend erfolgt die orale Gabe von 450 mg Clindamycin HCl alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer Gesamtbehandlungsdauer von 10 bis 14 Tagen.

Chlamydia trachomatis-bedingte Zervizitis:

450-600 mg Clindamycin HCl 4 x täglich durch 10 bis 14 Tage.

Toxoplasmatische Enzephalitis bei AIDS-Patienten:

Clindamycin: 600-1200 mg 4mal täglich (alle 6 Stunden) i.v. durch zwei Wochen. Daran anschließend kann die Applikation peroral erfolgen, die Dosierung beträgt 300 bis 600 mg ebenfalls 4mal täglich*. Üblicherweise beträgt die Gesamttherapiedauer 8 bis 12 Wochen. Zusätzlich zu Clindamycin wird die entsprechende Dosis Pyrimethamin pro Tag gegeben.

Anwendung bei älteren Patienten:

Pharmakokinetische Studien ergaben nach oraler und intravenöser Verabreichung keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten mit normaler Leber- und

(altersentsprechend) normaler Nierenfunktion. Daher ist bei älteren Patienten mit normaler Leber- und (altersentsprechend) normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:

Das Dosierungsschema braucht bei Vorliegen einer leichten oder mäßig schweren Nieren- oder Lebererkrankung nicht geändert werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen ist die Halbwertszeit verlängert und die Serum- und Gewebespiegel sind erhöht, sodass die Tagesdosis individuell je nach Plasmaspiegel reduziert oder das Dosierungsintervall verlängert werden muss.

Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Aufgrund der Ergebnisse der Überwachung der Plasmaspiegel kann eine Dosisverringerung oder alternativ ein verlängertes Dosierungsintervall erforderlich sein.

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

*) Für diese Dosierungen stehen auch Clindamycin 1A Pharma 300 mg – Kapseln zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Kapseln werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Clindamycin 1A Pharma kann auch während der Mahlzeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf.

Bei der Behandlung von Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken ist vorsorglich eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen angezeigt.

Bei Infektionen im kleinen Becken und Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* ist eine Behandlung von 10 bis 14 Tagen durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Clindamycin und/oder Lincomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von Clostridien führen. *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Clindamycin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer lebensbedrohlichen Kolitis reichen. Diese Nebenwirkung verläuft bei älteren oder geschwächten Patienten wahrscheinlich schwerwiegender.

Clostridium difficile produziert Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen und ist eine der Hauptursachen von Antibiotika-assoziierten Kolitiden.

Hypertoxinproduzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde. CDAD kann sich zu einer Kolitis, einschließlich einer pseudomembranösen Kolitis (siehe Abschnitt 4.8) entwickeln, die mild bis hin zu tödlich verlaufen kann.

Die Diagnose der pseudomembranösen Kolitis wird meist durch Beobachtung der klinischen Symptome gestellt, sie kann durch Endoskopie bestätigt werden. Stuhluntersuchungen auf *C. difficile* und/oder Gehaltsbestimmung des Toxins von *C. difficile* können bei der Diagnose helfen. Wird eine CDAD oder eine antibiotika-assoziierte Kolitis vermutet oder diagnostiziert, müssen sofort therapeutische Maßnahmen ergriffen werden und laufende Therapien mit Antibiotika, einschließlich Clindamycin, abgebrochen werden. Bei leichten Fällen reicht normalerweise das Absetzen des Arzneimittels. In mittleren bis schweren Fällen ist das Hauptaugenmerk auf Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Proteinersatz zu legen und die Behandlung mit einer klinisch gegen *Clostridium difficile*-Kolitis wirksamen, antibakteriellen Substanz einzuleiten. Die kann zum Beispiel mit Vancomycin oral erfolgen. Die Einnahme von Peristaltik-hemmenden Medikamenten ist in dieser Situation kontraindiziert.

Vorsichtsmaßnahmen:

Es wurde von anaphylaktischen Reaktionen mit Angioödemem bei der Anwendung von Clindamycin berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich, sogar nach einmaliger Gabe, zu einem lebensbedrohlichen Schock entwickeln. In diesem Fall sollte Clindamycin umgehend abgesetzt werden und mit einer passenden Behandlung (z.B. Behandlung eines Schocks, Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) begonnen werden.

Vorsicht ist geboten:

- wenn Clindamycin Patienten verschrieben wird, bei denen gastrointestinale Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten – besonders wenn es sich um Kolitis handelte
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
- bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis und Parkinson)
- bei Atopikern
- bei Patienten mit Allergien oder Asthma in der Vorgeschichte

Da Clindamycin nicht ausreichend in den Liquor diffundiert, darf es zur Behandlung einer Meningitis nicht eingesetzt werden.

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

Besonders bei hohen Dosierungen sollten die Clindamycin-Serumspiegel kontinuierlich überprüft werden.

Während einer Langzeitbehandlung sollen regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Die Anwendung von Clindamycin kann zu übermäßigem Wachstum unempfindlicher Organismen (insbesondere Hefen) führen. Beim Auftreten einer solchen Infektion muss sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

Eine Clindamycin-Behandlung ist 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 auch gegen Clindamycin bei Personen mit bereits bestehender Penicillin-Allergie. Dies soll bei einer Clindamycin-Behandlung von Patienten mit Penicillin-Allergie beachtet werden.

Hinweis für Diabetiker:

1 Kapsel Clindamycin 1A Pharma 150 mg enthält weniger als 0,01 BE.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Formen von Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clindamycin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde ein antagonistischer Effekt zwischen Clindamycin und Erythromycin beobachtet, der klinisch signifikant sein kann. Deshalb dürfen die beiden Wirkstoffe nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Zwischen Clindamycin und Erythromycin, sowie zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

Es wurde festgestellt, dass Clindamycin aufgrund seiner neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften die Wirkung anderer neuromuskulär-blockierender Substanzen verstärken kann. Daher soll das Arzneimittel bei Patienten, die solche Medikamente erhalten, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Während einer Operation können unerwartete lebensbedrohliche Reaktionen auftreten.

Clindamycin kann die Zuverlässigkeit von oralen Kontrazeptiva negativ beeinflussen. Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung mit Clindamycin zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Vitamin K Antagonisten

Bei Patienten, die mit Clindamycin in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocoumarol und Fluindion) behandelt wurden, wurde von erhöhten Werten bei Gerinnungstests (PT/INR) und/oder vermehrten Blutungen berichtet. Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden sind daher mittels Gerinnungstests engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Fertilitätsstudien an Ratten, die oral mit Clindamycin behandelt wurden, zeigten keine Auswirkungen auf die Paarungsfähigkeit oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen mit oraler und subkutaner Verabreichung ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fertilität oder Schädigungen des Fetus durch Clindamycin, außer bei maternal-toxischen Dosen. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind nicht immer auf den Menschen übertragbar. Clindamycin passiert bei Menschen die Plazenta-Schranke. Nach mehrfacher Gabe beträgt die Konzentration im Fruchtwasser etwa 30% jener im mütterlichen Blut.

Klinische Studien an schwangeren Frauen ergaben keine erhöhte Häufigkeit von angeborenen Fehlbildungen bei systemischer Verabreichung von Clindamycin während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen im ersten Trimester der Schwangerschaft vor.

Clindamycin darf deshalb während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Clindamycin wurde in der Muttermilch in Konzentrationen von 0,7-3,8 µg/ml nachgewiesen. Wegen des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollte Clindamycin in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Clindamycin hat keinen oder einen unwesentlichen Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, siehe Abschnitt 4.8) können das Konzentrations- und Reaktionsvermögen und somit die Verkehrsfähigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die unterstehende Tabelle listet die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder durch Anwendungsbeobachtungen identifiziert wurden, nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginale Infektion	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich
	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten
	Anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Neuromuskulär blockierende Wirkung, Dysgeusie	Gelegentlich
	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhö, Pseudo-membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Übelkeit, Erbrechen	Gelegentlich
	Ösophageale Ulcera, Ösophagitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Abweichende Ergebnisse bei Leberfunktionstests	Häufig
	Ikterus	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Makulapapuläre Ausschläge	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
	Erythema multiforme, Pruritus	Selten
	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Akute	Nicht bekannt

	generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), exfoliative Dermatitis, masernähnliche Hautausschläge, bullöse Dermatitis, Quincke Ödem, Arzneimittelfieber	
Skelettmuskulatur-, bindegewebs- und Knochenkrankungen	Polyarthritits	Sehr selten

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Hämodialyse und Peritonealdialyse sind zur Entfernung von Clindamycin aus der Blutbahn nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Lincosamide ATC-Code: JO1FF01

Clindamycin ist ein halbsynthetisches Pyranosid. Pyranoside weisen keine Verwandtschaft mit bisher bekannten Antibiotika auf.

Wirkmechanismus:

Der Wirkungsmechanismus von Clindamycin basiert auf Hemmung der Proteinsynthese aufgrund der Bindung an die 50S-Untereinheit des Bakterienribosoms, die zumeist in einer bakteriostatischen Wirkung resultiert.

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.

Resistenzmechanismus:

Die Resistenz gegen Clindamycin beruht auf folgenden Mechanismen:

Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken basiert vorwiegend auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S rRNA (sogenannte konstitutive MSL_B-Resistenz), dies führt zu einer starken Reduzierung der Bindungsaffinität von Clindamycin an die Ribosomen.

Die Mehrheit der Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MRSA) weisen eine konstitutive MSL_B-Resistenz im Phenotyp auf und sind daher resistent gegen Clindamycin. Infektionen durch

Makrolid-resistente Staphylokokken sollten nicht mit Clindamycin behandelt werden, auch wenn eine *in vitro* Empfindlichkeit nachgewiesen wurde, da das Risiko einer Selektion von Mutanten mit konstitutiver MSL_B-Resistenz während der Therapie besteht.

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

Grenzwerte

Clindamycin wurde unter Anwendung der üblichen Verdünnungsreihen untersucht. Die folgenden minimal inhibitorischen Konzentrationen wurden für Empfindlichkeit und Resistenz bestimmt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Mikroorganismus	Empfindlichkeit	Resistenz
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppe 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
Anaerobe gramnegative	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Anaerobe grampositive	≤ 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 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 erworbener Resistenzen basierend auf Daten die in den letzten 5 Jahren innerhalb von nationalen Resistenz-Monitoring-Projekten und Studien in Deutschland gewonnen wurden (Stand Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin empfindlich)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococccen der Viridans Gruppe^
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides spp.</i> (außer <i>B. fragilis</i>)°
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i> °
<i>Veillonella spp.</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen

können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus (Methicillin resistant)⁺</i>
<i>Staphylococcus epidermidis⁺</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Moraxella catarrhalis[§]</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis[°]</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

[°] Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Tabellen waren keine aktuellen Daten verfügbar. In der Primärliteratur, der Standardliteratur und den 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%.

[^]Kollektiver Name für eine heterogene Gruppe einzelner Streptokokken Spezies. Die Resistenzrate kann abhängig von der jeweiligen Streptokokken Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Clindamycinhydrochlorid wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig (90%) resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird die Resorption geringfügig verzögert, quantitativ wird sie nicht wesentlich beeinflusst.

Maximale Serumkonzentrationen werden bei Nüchterngabe von 150 mg oral nach ca. 45 bis 60 Minuten (im Mittel 2,5 µg/ml), bei Einnahme nach einer Mahlzeit nach ca. 2 Stunden erreicht. Nach 3 Stunden fand sich ein Serumspiegel von 1,5 µg/ml und nach 6 Stunden von 0,7 µg/ml.

Verteilung:

Nach der Resorption wird Clindamycin rasch in Körperflüssigkeiten und Gewebe einschließlich Knochengewebe verteilt; es gelangt jedoch selbst bei entzündeten Meningen nicht in signifikanten Konzentrationen in den Liquorraum. Clindamycin passiert die Plazentaschranke und gelangt in die foetale Blutzirkulation. Es wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Hohe Konzentrationen treten in der Galle auf. Es akkumuliert in den Leukozyten und Macrophagen.

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

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen beträgt 1,1 l/kg.

Biotransformation:

Die biologische Halbwertszeit beträgt 1 ½ bis 3 ½ Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion und mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz ist die Serum-Halbwertszeit verlängert. Eine Kumulation nach oraler Applikation über 14 Tage ist nicht zu beobachten. Der Großteil der Clindamycin-Dosis wird metabolisiert, weniger als 10% werden unverändert im Harn ausgeschieden. Clindamycin wird vorwiegend über die Leber zu Abbauprodukten mit unterschiedlicher antibakterieller Wirksamkeit, wie N-Demethylclindamycin (pharmakologisch aktiver als Clindamycin) und Clindamycinsulfoxid (weniger aktiv als Clindamycin) metabolisiert. Medikamente, die als Enzyminduktoren in der Leber wirken, verkürzen die mittlere Verweildauer des Clindamycins im Körper.

Elimination:

Etwa 10% der oralen Dosis wird in mikrobiologisch aktiver Form im Urin ausgeschieden und etwa 4% in den Fäces. Der Rest wird in Form biologisch inaktiver Metaboliten ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über Galle und Fäces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Clindamycin und dessen Salzen an verschiedenen Tierspezies haben LD50-Werte im Bereich von 1800-2620 mg/kg nach oraler Gabe und zwischen 245 und 820 mg/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 Hunde (intravenöse und intramuskuläre Applikation) verursachte keine systemischen toxischen Effekte.

Nach Applikation von Clindamycinphosphat über 1 Monat an Ratten (s.c.) und Hunde (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 täglich Erhöhungen der AST und ALT 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 Potential

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität von Clindamycin ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. 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 embryofetotoxische Eigenschaften. In Untersuchungen zur embryonal-fetalen Entwicklung an Ratten mit oraler Verabreichung und an Ratten und Kaninchen mit subkutaner Verabreichung wurde, außer bei maternal-toxischen Dosen, keine Entwicklungstoxizität beobachtet. Eine größere Studie an Schwangeren, bei der auch ca. 650 im ersten Trimester der Schwangerschaft exponierte Feten 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 betragen 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

Kapselinhalt: Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Lactosemonohydrat

Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb, rot und schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung mit 16 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22892

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.01.1999

10. STAND DER INFORMATION

09/2014

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.