ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindamycin 1A Pharma 300 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 338,47 mg Clindamycinhydrochlorid, entsprechend 300 mg Clindamycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Kapsel Clindamycin 1A Pharma enthält 148 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln
Braune Hartgelatinekapsel, 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.

Intraabdominelle Infektionen: 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)

Knochen- und Gelenksinfektionen: Osteomyelitis und septische Arthritis

Zahninfektionen: 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.

Clindamycin 1A Pharma 300 mg – Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

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 (2-6 Kapseln). Die Tagesdosis wird auf 2, 3 oder 4 Einzelgaben verteilt.
Für Tagesdosen unter 1,2 g sowie für Kinder bis 12 Jahre stehen andere Clindamycin-Arzneimittel zur Verfügung.
Clindamycin soll auf Grundlage des Gesamtkörpergewichts unabhängig von Adipositas dosiert werden.

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. 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 450-600 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.

Akute Streptokokken-Tonsillitis/Pharyngitis:
2 x täglich 300 mg Clindamycin durch 10 Tage.

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.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
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 ß-hämolysierenden 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

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

Bei Patienten unter Clindamycin-Therapie wurden Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen, wie zum Beispiel Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) berichtet. Falls eine Überempfindlichkeitsreaktion oder schwerwiegende Hautreaktion auftritt, muss die Behandlung mit Clindamycin abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Es wurde von anaphylaktischen Reaktionen mit Angioödemen 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.

Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von Clostridien führen. *Clostridioides 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.

Clostridioides difficile produziert Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen und ist eine der Hauptursachen von Antibiotika-assoziierten Kolitiden.
Hypertoxinproduzierende Stämme von *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile*-Kolitis wirksamen, antibakteriellen Substanz einzuleiten. Die kann zum Beispiel mit Vancomycin oral erfolgen. Die Einnahme von Peristaltik-hemmenden Arzneimitteln in dieser Situation ist kontraindiziert.

<u>Vorsicht ist geboten:</u>
- 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.

Fälle von akuter Nierenschädigung, einschließlich akutem Nierenversagen, 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).

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 300 mg enthält weniger als 0,016 BE.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

Als Injektion verabreichtes Clindamycin besitzt nachweislich neuromuskuläre Hemmeigenschaften, die die Wirkung anderer neuromuskulärer Hemmstoffe möglicherweise verstärken. Bei Patienten, die solche Mittel einnehmen, ist Clindamycin daher mit Vorsicht anzuwenden.

Clindamycin wird vorwiegend durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP3A5 zu dem Hauptmetaboliten Clindamycinsulfoxid und dem Nebenmetaboliten N-Desmethylclindamycin metabolisiert. Daher können Inhibitoren von CYP3A4 und CYP3A5 die Clindamycin-Clearance verringern, und Induktoren dieser Isoenzyme können die Clindamycin-Clearance erhöhen. In Gegenwart von starken CYP3A4 Induktoren wie Rifampicin, muss der Verlust der Wirksamkeit kontrolliert werden.
In-vitro-Studien zeigen, dass Clindamycin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP2D6 nicht hemmt und CYP3A4 nur mäßig hemmt. Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Clindamycin und gemeinsam verabreichten Arzneimitteln, die durch diese CYP-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

Vitamin K Antagonisten
Erhöhte Werte bei bestimmten Gerinnungstests (PT/INR) und/oder eine erhöhte Blutungsneigung wurden in Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Clindamycin und Vitamin K Antagonisten (z.B. Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol und Fluindion) behandelt wurden. Die Blutgerinnung von Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden, ist daher engmaschig durch entsprechende Tests zu kontrollieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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.
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.

Stillzeit
Clindamycin geht in die Muttermilch über. Clindamycin wurde in der Muttermilch in Konzentrationen von < 0,5-3,8 µg/ml nachgewiesen. 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 werden.

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

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

Clindamycin hat keinen oder einen vernachlässigbaren 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 (≥ 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)

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	Antibiotika-bedingte pseudomembranöse Colitis*(siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Clostridioides difficile colitis*, Vaginale Infektion*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Agranulozytose*, Neutropenie*, Thrombozytopenie*, Leukopenie*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion*	Sehr selten
	Anaphylaktischer Schock*, Anaphylaktoide Reaktionen*, Hypersensitivität*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Neuromuskulär blockierende Wirkung, Dysgeusie	Gelegentlich
	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Ösophagitis*°, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen	Sehr häufig
	Ösophageale Ulcera*°	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	vorübergehende Hepatitis mit cholestatischem Ikterus	Sehr selten
	Ikterus*	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut	Makulapapuläre Ausschläge,	Häufig

und des Unterhautzellgewebes	masernähnliche Hautausschläge*, Urtikaria	
	Erythema multiforme, Pruritus, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, Lyell-Syndrom, Quincke-/Angioödem*, exfoliative Dermatitis*, bullöse oder vesikulobullöse Dermatitis*	Selten
	Ausschlag und Blasenbildung (Überempfindlichkeitsreaktionen)	Sehr selten
	Arzneimittelreaktion/Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)*, Arzneimittelfieber	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Polyarthritis	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	akute Nierenschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginitis	Nicht bekannt
Untersuchungen	Abnormale Leberfunktionswerte	Häufig

* Nebenwirkungen, die post-marketing identifiziert wurden
° Nebenwirkungen, die nur für orale Formulierungen zutreffen

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. 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; Macrolide, Lincosamide und Streptogramme; Lincosamide ATC-Code: J01FF01

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

Wirkmechanismus
Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum. Der Wirkungsmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit und betrifft sowohl die Zusammenlagerung der Ribosomen als auch den Translationsprozess. In vitro ist Clindamycin-Phosphat inaktiv, in vivo jedoch bewirkt eine schnelle Hydrolyse die Umwandlung zum antibakteriell-wirksamen Clindamycin. Clindamycin weist bei üblichen Dosen in vitro eine bakteriostatische Wirkung auf.

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 (%T/MHK).

Resistenzmechanismus
Resistenzmechanismen beruhen meist auf Mutationen der rRNA Bindungsstelle des Antibiotikums oder auf Methylierungen von bestimmten Nukleotiden an der 23S-rRNA der 50S-Untereinheit. Diese Veränderungen führen in vitro zu Kreuzresistenzen mit Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) und Gruppe-B-Streptograminen (MLSB-Phänotyp). Vereinzelt führen Veränderungen an ribosomalen Proteinen ebenfalls zur Resistenz.

Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken dürfen auch bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLSB-Resistenz selektiert werden.
Makrolide können bei Makrolid-resistenten Stämmen eine Resistenz gegenüber Clindamycin induzieren. Mithilfe eines Agardiffusions- (Plattendiffusionstest) oder eines Mikrobouillondilutionsverfahren kann induzierbare Resistenz bestimmt werden.

Weniger häufig vorkommende Resistenzmechanismen betreffen die Modifikation des aktiven Efflux-Transportes der Antibiotika. Es besteht vollständige Kreuzresistenz zwischen Clindamycin und Lincomycin. Wie ebenfalls bei vielen Antibiotika, variiert das Auftreten von Resistenzen je nach einzelner Spezies und geografischer Lage. Die Inzidenz von Resistenzen gegenüber Clindamycin ist höher bei Methicillin-resistenten Staphylokokken und bei Penicillin-resistenten Pneumokokken als bei Organismen, die empfindlich gegenüber diesen Wirkstoffen sind.

Grenzwerte
Resistenz ist durch festgelegte Empfindlichkeitskategorien (Grenzwerte) definiert, die durch EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für systemisch applizierte Antibiotika bestimmt worden sind. 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 12.0 (01/2022)

	MHK Grenzwerte (mg/l)	
Erreger	**sensibel**	**resistent**
Staphylococcus spp.[1)]	≤ 0,25	> 0,5
Streptococcus spp.(Gruppe A, B, C, G)[1),2)]	≤ 0,5	> 0,5
Streptococcus pneumoniae[1)]	≤ 0,5	> 0,5
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe[1)]	≤ 0,5	> 0,5
Gram-negative Anaerobier	≤ 4	> 4
Gram-positive Anaerobier außer *Clostridioides difficile*	≤ 4	> 4

[1)] Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz (MLSB-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 MLSB-Resistenz ist wie folgt:
1. Es erfolgt für Clindamycin keine Angabe eines Testergebnisses.
2. Es wird statt eines Ergebnisses folgender Kommentar angebracht:
Induzierbare MLSB-Resistenz nachgewiesen. Clindamycin ist zur Monotherapie nicht geeignet, kann aber in Kombination mit einem β-Laktam oder Glykopeptid weiterhin zur Therapie verwendet werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clindamycin 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 2021):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Actinomyces israelii°
Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus (Methicillin empfindlich)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
*Streptokokken der Viridans Gruppe°^*
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp. (außer *B. fragilis*)°
Clostridioides perfringens°
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp. °
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Mycoplasma hominis°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive 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 grampositive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Escherichi coli
Haemophilus influenza
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobe Microorganismen
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Tabellen waren keine aktuellen Daten verfügbar. In der Primärliteratur, der Standardliteratur und den Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
# Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥50%.
^Sammelbezeichnung 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.

Verteilung
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.
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 Halbwertzeit 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.
In-vitro-Studien an menschlichen Leber- und Darmmikrosomen zeigten, dass Clindamycin überwiegend durch CYP3A4, mit geringem Beitrag von CYP3A5, zu Clindamycinsulfoxid und einem Nebenmetaboliten, N-Desmethylclindamycin, oxidiert wird.
Arzneimittel, 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.

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 dessen Verteilungsvolumen, normalisiert auf das Gesamtkörpergewicht, unabhängig von Adipositas vergleichbar sind.

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 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

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

3 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

Alu/PVC oder Alu/PVC/PVDC-Blisterpackung mit 16 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22894

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.01.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.09.2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.