DALACIN C PHOSPHAT 300 mg/2 ml-Ampulle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle enthält 300 mg Clindamycin als Clindamycin-Phosphat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol (9,45 mg/ml), Natriumedetat und Natriumhydroxid entsprechend 0,75 mmol Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions- oder Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 bis 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische bakterielle Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger (siehe auch Abschnitt 5.1):

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

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

Schwer behandelbare Haut- und Weichteilinfektionen: Akne, Furunkel, Zellulitis, Impetigo, Abszesse und Wundinfektionen, Erysipel und Paronychie (Panaritium).

Knochen- und Gelenksinfektionen: Osteomyelitis und septische Arthritis.

Intraabdominelle Infektionen: Peritonitis und abdominelle Abszesse, sofern Clindamycin in Verbindung mit einem Antibiotikum von entsprechender Wirksamkeit im gramnegativen Aerobenbereich verabreicht wird.

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

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.

Zahninfektionen: Periodontalabszess, Periodontitis.

Gynäkologische Infektionen: 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.

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

Clindamycin ist für Patienten mit erwiesener Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder Cephalosporin geeignet.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem Aminoglykosidantibiotikum eignet sich Clindamycin-Phosphat zur Prävention von Peritonitis und Intraabdominalabszessen nach Darmperforation. Gleiches gilt für eine Kontamination bei Traumen.

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

Art der Anwendung:

Intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion
Bei intramuskulärer Verabreichung unverdünnt anwenden! Nicht unverdünnt intravenös injizieren!
Verdünnung bei intravenöser Anwendung und empfohlene Infusionsraten:
Die Infusionsgeschwindigkeit darf 30 mg/Minute, die Clindamycin-Konzentration im Lösungsmittel 18 mg/ml nicht überschreiten. Die üblichen Infusionsraten sind wie folgt:

Clindamycin	***Infusionslösung***	***Infusionszeit***
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50 – 100 ml	30 min
1200 mg	100 ml	40 min

In einer einzelnen einstündigen Infusion sollten nicht mehr als 1200 mg Clindamycin verabreicht werden.

Dosierung:

Dosierung und Art der Anwendung sind abhängig vom Schweregrad der Infektion, vom Zustand des Patienten und der Erregerempfindlichkeit.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Schwere Infektionen (z.B. im Bereich des Abdomens oder der weiblichen Pelvis): 2400 – 2700 mg/Tag in 2, 3 oder 4 gleichen Dosen.
Leichtere Infektionen mit besonders empfindlichen Erregern: 1200 – 1800 mg/Tag in 3 oder 4 gleichen Dosen.
Dosierungen bis zu 4800 mg/Tag wurden mit Erfolg angewendet, die i.m. Einzeldosis soll 600 mg (4 ml) nicht überschreiten.
Kinder (über 1 Monat bis 12 Jahre):
20 bis 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 3 oder 4 gleichen Dosen, i.m. oder i.v.
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 Niereninsuffizenz 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.
Dosierung bei speziellen Indikationen:
Infektionen mit β-hämolysierenden Streptokokken:
Die Behandlung sollte zumindest 10 Tage durchgeführt werden.
Gynäkologische Infektionen:
Stationäre Behandlung: 900 mg Clindamycin-Phosphat alle 8 Stunden i.v. sowie zusätzliche 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.
Anschließend erfolgt die orale Gabe von 450-600 mg Clindamycin HCl alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer Gesamtbehandlungsdauer von 10 bis 14 Tagen.
Toxoplasmatische Enzephalitis bei AIDS-Patienten:
Clindamycin: 600 – 1200 mg 4 x täglich (alle 6 Stunden) i.v. durch zwei Wochen. Anschließend kann die Applikation peroral erfolgen, die Dosierung beträgt 300 – 600 mg ebenfalls 4 x täglich. Üblicherweise beträgt die Gesamttherapiedauer 8 bis 10 Wochen.
Zusätzlich zu Clindamycin wird die entsprechende Dosis Pyrimethamin pro Tag gegeben.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clindamycin und/oder Lincomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.
Dalacin C Phosphat darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Vorsicht ist geboten bei der Therapie von Patienten mit sehr schwerer Nieren- und/oder sehr schwerer Lebererkrankung, die von entsprechenden Stoffwechselstörungen begleitet sind; bei einer hochdosierten Therapie empfiehlt sich daher die laufende Kontrolle der Clindamycin-Serumspiegel.
Weiters ist bei Asthma oder bekannten Allergien in der Anamnese, Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit) sowie gastrointestinalen Erkrankungen, speziell Colitis, in der Anamnese Vorsicht geboten.
Eine Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Dickdarmflora und kann zu einem Überwuchern von Clostridium difficile führen. Dies wurde in Verbindung mit der Anwendung von nahezu allen antibakteriellen Wirkstoffen einschließlich Clindamycin beschrieben. Der Schweregrad von Clostridium difficile-assoziierten Durchfällen (CDAD) kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen.
Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen, und ist eine der hauptsächlichen Ursachen von Antibiotika-assoziierter Colitis. Hypertoxin-produzierende Stämme von Clostridium difficile führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern kön-

nen. Eine Diagnose von 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 Monaten nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.
Diese kann auch zu einer Colitis, einschließlich pseudomembranöser Colitis, fortschreiten (siehe Abschnitt 4.8), die leicht bis tödlich verlaufen kann.
Falls eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe oder eine Antibiotika-assoziierte Colitis vermutet oder nachgewiesen wird, ist die laufende Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Clindamycin, abzusetzen und es müssen sofort entsprechende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind in solchen Fällen kontraindiziert.
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-Colitis wirksamen, antibakteriellen Substanz einzuleiten. Dies kann zum Beispiel mit Vancomycin oral erfolgen. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.
Da Clindamycin nicht ausreichend liquorgängig ist, sollte das Arzneimittel nicht zur Behandlung von Meningitis eingesetzt werden.
Besonders bei hohen Dosierungen sollten die Clindamycin-Serumspiegel kontinuierlich überprüft werden.
Im Falle einer längerfristigen Therapie sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion durchzuführen.
Die Anwendung von Clindamycin-Phosphat kann zu einem Überwuchern mit unempfindlichen Organismen, insbesondere Hefen, führen. Beim Auftreten einer solchen Infektion muss sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden.
Sehr selten treten schwere akute allergische Reaktionen auf, wie z. B. anaphylaktischer Schock. In diesem Fall muss die Behandlung mit Clindamycin sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen 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.
Clindamycin soll nicht unverdünnt i.v. als Bolus gegeben werden, sondern ist über einen Zeitraum von mindestens 10 bis 60 Minuten zu infundieren (siehe die Anweisungen in Abschnitt 4.2).
Dalacin-Ampullen enthalten das Konservierungsmittel Benzylalkohol (9,45 mg/ml), das mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem Gasping-Syndrom und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten in Verbindung gebracht wurde. Die üblichen therapeutischen Dosen dieses Arzneimittels enthalten zwar in der Regel wesentlich geringere Mengen an Benzylalkohol als jene, die im Zusammenhang mit dem Gasping-Syndrom berichtet werden, die minimale potenziell toxische Menge an Benzylalkohol ist jedoch nicht bekannt. Das Risiko für eine Toxizität durch Benzylalkohol hängt von der verabreichten Menge und der Entgiftungskapazität der Leber ab. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Toxizität möglicherweise höher.
Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).
Eine Ampulle enthält 0,75 mmol Natrium. Dies ist bei Patienten unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.
In vitro wurde ein Antagonismus von Clindamycin und Erythromycin beschrieben. Da dies von klinischer Bedeutung sein könnte, sollte die gleichzeitige Gabe beider Substanzen vermieden werden.
Zwischen Clindamycin und Erythromycin, sowie zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

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 entspre-

chende Tests zu kontrollieren.
Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva („Antibabypille“) ist bei gleichzeitiger Anwendung von Clindamycin in Frage gestellt. Daher sollten während der Behandlung mit Clindamycin zusätzlich andere empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylalkohol kann die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Clindamycin passiert beim Menschen die Plazenta. Nach mehrfacher Gabe beträgt die Konzentration im Fruchtwasser etwa 30% jener im Blut der Mutter.
In klinischen Studien an schwangeren Frauen war die systemische Anwendung von Clindamycin während des zweiten und dritten Trimenons mit keiner erhöhten Häufigkeit von angeborenen Anomalien oder Fehlbildungen verbunden. Es gibt keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen während des ersten Trimenons der Schwangerschaft.
Clindamycin darf deshalb während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.
Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen erbrachten bei oraler und subkutaner Anwendung keine Hinweise auf eine Schädigung des Fetus durch Clindamycin, außer bei Dosen, die auch bei den Muttertieren toxisch waren. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind nicht immer auf den Menschen übertragbar.

Stillzeit

Oral und parenteral verabreichtes Clindamycin wurde in der Muttermilch in Konzentrationen von 0,7 bis 3,8 µg/ml nachgewiesen. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollte Clindamycin bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dalacin C Phosphat verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien an Ratten, denen Clindamycin oral verabreicht wurde, erbrachten keine Hinweise auf Auswirkungen auf Fertilität oder Paarungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.3).

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

Clindamycin hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch das Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen können jedoch die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen sowie das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden die aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.
Nebenwirkungen, die aus den Erfahrungen nach der Marktzulassung berichtet wurden, werden in Kursivschrift angezeigt. Die Häufigkeitskategorien werden nach den folgenden Kriterien definiert: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥ 1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

System-organklasse	***Sehr häufig ≥ 1/10***	***Häufig ≥ 1/100 bis <1/10***	***Gelegent-lich ≥ 1/1.000 bis <1/100***	***Selten ≥ 1/10.000 bis <1/1.000***	***Sehr selten < 1/10.000***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Vaginale Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie			Agranulozytose Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktoide Reaktionen Arzneimittelreaktion/ Arzneimittele-

						xanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen des Nervensystems			Geschmacksstörung			Kopfschmerzen Schläfrigkeit Schwindel
Herzerkrankungen			Herz- und Atemstillstand Hypotonie			
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4) Diarrhoe Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abnormale Leberfunktionswerte				Gelbsucht
Leber- und Gallenerkrankungen		Makulopapuläres Exanthem	Erythema multiforme Pruritus Urtikaria			Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) Exfoliative Dermatitis Vesikulobullöse oder bullöse Dermatitis Masernähnlicher Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Polyarthritis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Vaginitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen Abszess			Lokale Irritationen an der Injektionsstelle

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 bei der Elimination von Clindamycin aus dem Serum unwirksam.

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_B-Resistenz), wodurch sich die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist.
Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS_B-Phänotyp und sind daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS_B-Resistenz selektiert werden.
Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z.B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B.
Grenzwerte
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***
Staphylococcus spp.	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe (andere Streptokokken)	≤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 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Actinomyces israeli i°
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe^
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp. ° (außer B. fragilis)

Clostridium perfringens °
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Prevotella spp.
Propionibacterium spp. °
Veillonella spp. °
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Gardnerella vaginalis °
Mycoplasma hominis °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Moraxella catarrhalis $
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium difficile
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

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

$ 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. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach i.m. Gabe von 600 mg Clindamycin-Phosphat werden 1-3 Stunden nach Applikation maximale Serumspiegel von 9µg/ml erreicht.

Nach intravenöser Infusion von 300 mg über 10 Minuten bzw. 600 mg über 20 Minuten finden sich am Ende der Infusion maximale Serumspiegel von 7 µg/ml bzw. 10 µg/ml. Bei Applikation von Clindamycin-Phosphat alle 8 bis 12 Stunden bei Erwachsenen und alle 6 bis 8 Stunden bei Kindern oder mit i.v. Dauerinfusion können die Clindamycin-Serumspiegel über der in vitro minimalen Hemmkonzentration für die meisten empfindlichen Mikroorganismen gehalten werden. Ein konstanter Spiegel wird nach der dritten Dosis erreicht.

Eine Proteinbindung erfolgt dosisabhängig zu 40-90%. Clindamycin penetriert leicht in die meisten Körperflüssigkeiten und –gewebe. Das Verteilungsvolumen Vd_{SS} beträgt 43 bis 74 l. Im Knochenge-

webe werden etwa 40% (20-75%) der Serumkonzentration erreicht, in der Muttermilch 50-100%, in der Synovialflüssigkeit 50%, im Sputum 30-75%, in der Peritonealflüssigkeit 50-90%. Clindamycin penetriert jedoch nicht in den Liquor cerebrospinalis, auch nicht im Fall einer Meningitis. Clindamycin passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Clindamycin hat eine mittlere Halbwertszeit von 1½ bis 3½ Stunden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist die Halbwertszeit etwas länger. Das Dosierungsschema braucht bei Vorliegen einer leichten oder mäßig schweren Nieren- oder Lebererkrankung nicht geändert werden.

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.

Elimination:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Die wiederholte Gabe von Clindamycin-Phosphat über sechs Tage an Ratten (subkutane Applikation) und an Hunde (intravenöse und intramuskuläre Applikation) verursachte keine systemischen toxischen Effekte.

Nach Applikation von Clindamycin-Phosphat über einen 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 bis 90mg/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.

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 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

Natriumedetat
Benzylalkohol
Wasser zur Injektion
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Physikalische Inkompatibilitäten: Clindamycin-Phosphat darf nicht in Infusionslösungen mit folgenden Stoffen gemischt werden:

Ampicillin, Phenytoin-Natrium, Barbiturate, Aminophyllin, Calciumgluconat, Magnesiumsulfat, Ceftriaxon-Natrium, Ciprofloxacin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15° C und 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Weißglasampulle (Klasse I) mit 2 ml klarer, farbloser Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

In 5%iger Glukose- oder physiologischer Kochsalzlösung ist Dalacin C Phosphat chemisch und physikalisch mit den folgenden Antibiotika (in üblicherweise verabreichten Konzentrationen) bei Raumtemperatur mindestens 24 Stunden kompatibel:

Amikacin, Aztreonam, Cefamandolnaftat, Cefazolin, Cefotaxim, Cefoxitin, Ceftazidim, Ceftizoxim, Gentamicin, Netilmicin, Piperacillin und Tobramycin.

Kompatibilität und Haltbarkeit von Arzneimittelmischungen variieren in Abhängigkeit von Konzentration und Lagerungsbedingungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

1–16059

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Mai 1977 / 30. Oktober 2012

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.