



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sobelin® Solubile 600
600 mg/4 ml, Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Sobelin Solubile 600 mit 4 ml Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 780 mg Clindamycin-2-dihydrogenphosphat entsprechend 600 mg Clindamycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält 36 mg Benzylalkohol pro Ampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische bakterielle Infektionen (Erkrankungen durch Ansteckung) durch Clindamycin-empfindliche Erreger wie:

- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs
- Infektionen des Zahn- und Kieferbereichs
- Infektionen der tiefen Atemwege
- Infektionen des Becken- und Bauchraums
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
- Infektionen der Haut und der Weichteile
- Scharlach
- Septikämie
- Endokarditis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei intramuskulärer Gabe ist Sobelin Solubile unverdünnt einzusetzen.

Vor der intravenösen Verabreichung muss Sobelin Solubile verdünnt werden (siehe **Verdünnung zur i.v.-Anwendung und i.v.-Infusionsraten** unten).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre erhalten

- bei mäßig schweren Infektionen täglich 1,2 bis 1,8 g Clindamycin,
- bei schweren Infektionen täglich 2,4 bis 2,7 g Clindamycin

in 2 bis 4 Einzeldosen.

Die maximale Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre beträgt 4,8 g Clindamycin in 2 bis 4 Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter über 4 Wochen bis 14 Jahre erhalten in Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion 20 bis 40 mg Clindamycin pro kg KG in 3 bis 4 Einzeldosen.

Dosierung bei Lebererkrankungen

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Clindamycin.

Eine Dosisreduktion ist in der Regel nicht erforderlich, wenn Sobelin Solubile alle 8 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 notwendig werden oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls.

Dosierung bei Nierenerkrankungen

Bei Nierenerkrankungen ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert; eine Dosisreduktion ist aber bei leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Es sollte jedoch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Anurie eine Überwachung der Plasmaspiegel erfolgen. Entsprechend den Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisreduktion oder alternativ ein verlängertes Dosierungsintervall von 8 oder sogar von 12 Stunden erforderlich sein.

Dosierung bei Hämodialyse

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

Art der Anwendung

Sobelin Solubile wird intramuskulär injiziert oder intravenös infundiert. Sobelin Solubile darf auf keinen Fall unverdünnt intravenös injiziert werden!

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

Verdünnung zur i.v.-Anwendung und i.v.-Infusionsraten

Vor der intravenösen Infusion ist die Lösung so zu verdünnen, dass die Konzentration nicht mehr als 18 mg Clindamycin pro ml Lösung beträgt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 30 mg Clindamycin pro Minute nicht übersteigen. Die üblichen Infusionsraten sind:

Dosis	Lösung	Zeit
300 mg	50 ml	10 min
600 mg	50 ml	20 min
900 mg	50 bis 100 ml	30 min
1.200 mg	100 ml	40 min

Als Einzelinfusion sollten nicht mehr als 1.200 mg Clindamycin pro Stunde gegeben werden.

Dauer der Anwendung

Beim Verdacht auf eine Infektion mit β -hämolyisierenden Streptokokken oder bei Nachweis von β -hämolyisierenden Streptokokken sollte die Behandlung mindestens 10 Tage lang durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Sobelin Solubile sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Clindamycin oder Lincomycin (es besteht eine Parallerergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sobelin Solubile darf nicht verabreicht werden bei Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol oder Lokalanästhetika (wie z.B. Lidocain oder mit Lidocain verwandte Arzneistoffe).

Sobelin Solubile darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist Vorsicht geboten bei

- eingeschränkter Leberfunktion,
- Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit),
- Magen-Darm-Erkrankungen in der Vorgeschichte (z.B. frühere Entzündungen des Dickdarms),
- Atopie,
- Allergien und Asthma.

Hinweis

Sobelin Solubile sollte nicht bei akuten Infektionen der Atemwege angewendet werden, wenn diese viral verursacht sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die mit Clindamycin behandelt wurden, wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen wie z.B. Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP). Beim Auftreten einer Überempfindlichkeit oder schwerer Hautreaktionen sollten die Behandlung mit Clindamycin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Langzeittherapie (Behandlung länger als 10 Tage) sollten in regelmäßigen Abständen Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Die langfristige und wiederholte Anwendung von Sobelin Solubile kann zu einer Superinfektion bzw. Kolonisation mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen der Haut und Schleimhäute führen.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clindamycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. *C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen und eine Hauptursache für die „antibiotikaassoziierte Kolitis“ darstellen. Hypertoxinproduzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD ist bei allen Patienten mit Durchfall nach antibiotischer Behandlung in Betracht zu ziehen. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann. Daraus kann sich eine Kolitis, einschließlich einer pseudomembranösen Kolitis entwickeln

(siehe Abschnitt 4.8), deren Schweregrad von leicht bis tödlich reichen kann.

Bei Verdacht auf antibiotikaassoziierte Diarrhö oder antibiotikaassoziierte Kolitis sowie bei bestätigter antibiotikaassoziiierter Diarrhö oder antibiotikaassoziiierter Kolitis sollten sofort die Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Clindamycin, abgebrochen und geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. In dieser Situation sind Peristaltikhemmer kontraindiziert.

Sobelin Solubile eignet sich nicht zur Therapie einer Meningitis, da Clindamycin nicht in ausreichender Konzentration in den Liquor cerebrospinalis diffundiert.

Bei langandauernder Therapie sollten die Leber- und Nierenwerte überwacht werden.

Sobelin Solubile sollte nicht unverdünnt als Bolus intravenös injiziert werden, sondern als Infusion über mindestens 10 bis 60 Minuten entsprechend der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Art der Anwendung verabreicht werden.

Eine Clindamycin-Behandlung ist u. U. eine mögliche Behandlungsalternative bei Penicillin-Allergie (Penicillin-Überempfindlichkeit). Eine Kreuzallergie zwischen Clindamycin und Penicillin ist nicht bekannt und aufgrund der Strukturunterschiede der Substanzen auch nicht zu erwarten. Es gibt jedoch in Einzelfällen Informationen über Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) auch gegen Clindamycin bei Personen mit bereits bestehender Penicillin-Allergie. Dies sollte bei einer Clindamycin-Behandlung von Patienten mit Penicillin-Allergie beachtet werden.

Toxizität von Benzylalkohol

Sobelin Solubile enthält Benzylalkohol (9 mg/ml).

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem „Gaspig-Syndrom“ und Tod bei pädiatrischen Patienten in Verbindung gebracht. Obwohl in normalen therapeutischen Dosen dieses Arzneimittels für gewöhnlich nur erhebliche geringere Mengen von Benzylalkohol enthalten sind, als in Zusammenhang mit dem „Gaspig-Syndrom“ berichtet wurden, ist die Mindestmenge von Benzylalkohol, ab der Toxizität auftritt, nicht bekannt. Das Risiko der Toxizität von Benzylalkohol ist abhängig von der verabreichten Menge und der Kapazität der Leber zur Entgiftung der chemischen Substanz. Bei Frühgeborenen und bei Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht kann mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Toxizität auftreten.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein Antagonismus (induzierbare Resistenz) wurde *in vitro* zwischen Clindamycin und Erythromycin gegen eine Untergruppe Makrolid-resistenter Bakterienstämme nachgewiesen. Wegen einer möglichen klinischen Signifikanz sollten beide Mittel nicht gleich-

zeitig angewendet werden, es sei denn, es wurden ausreichende Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt.

Es besteht eine Kreuzresistenz der Erreger gegenüber Clindamycin und Lincomycin.

Clindamycin kann aufgrund seiner neuromuskulär blockierenden Eigenschaften die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken (z. B. Ether, Tubocurarin, Pancuroniumhalogenid). Hierdurch können bei Operationen unerwartete, lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten. Aus diesem Grund sollte Sobelin Solubile bei Patienten, die solche Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 wird in erster Linie über Cytochrom CYP3A4 und zu einem geringen Anteil über Cytochrom CYP3A5 zu dem Hauptmetaboliten Clindamycinsulfoxid und dem Nebenmetaboliten N-Desmethylclindamycin metabolisiert. Deshalb können Inhibitoren von CYP3A4 und CYP3A5 die Clearance von Clindamycin reduzieren und Induktoren dieser Isoenzyme die Clearance von Clindamycin erhöhen. Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin sollte eine Überwachung auf Verlust der Wirksamkeit erfolgen.

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass Clindamycin die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP2D6 nicht hemmt und CYP3A4 nur mäßig. Daher sind klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Clindamycin und gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylalkohol kann die Plazentaschranke überwinden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine große Studie an schwangeren Frauen, in der ca. 650 Neugeborene untersucht wurden, die während des 1. Trimenons der Schwangerschaft Clindamycin ausgesetzt waren, zeigte keinen Anstieg an Missbildungen. Dennoch ist die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Clindamycin während der Schwangerschaft unzureichend. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/

fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Clindamycin passiert die Plazenta. Es wird angenommen, dass eine therapeutisch wirksame Konzentration im Fötus erreicht wird. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Es wurde berichtet, dass systemisch angewendetes Clindamycin Werte von < 0,5 bis 3,8 µg/ml in der menschlichen Muttermilch erreicht. 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/ angewendet werden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen. Humandaten zur Wirkung von Clindamycin auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Clindamycin hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, siehe Abschnitt 4.8) können das Konzentrationsvermögen und die Reaktionszeit beeinflussen und damit Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

a) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung beobachtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Kategorie wurden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge entsprechend ihres Schweregrads sortiert.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

b) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Antibiotika (Klasseneffekt)

Häufig kann sich unter Therapie mit Sobelin Solubile eine pseudomembranöse Kolitis entwickeln. Sofort nach Feststellung (Diagnose) einer pseudomembranösen Kolitis sind ärztlicherseits ein Abbruch der Behand-



Tabelle 1

Systemorganklasse	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pseudomembranöse Kolitis*#				<i>Clostridium-difficile</i> -Kolitis*, Vaginalinfektion*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose*, Neutropenie*, Thrombozytopenie*, Leukopenie*, Eosinophilie				
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelfieber, Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol	Anaphylaktische Reaktion*	Anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoide Reaktion*, Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nervensystems			Dysgeusie, neuromuskulär blockierende Wirkung			Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen			Herz- und Atemstillstand§			
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis	Hypotonie§			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit					
Leber- und Gallenerkrankungen					Vorübergehende Hepatitis mit cholestatischem Ikterus	Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Makulopapulöses Exanthem, masernähnliches Exanthem*, Urtikaria		Toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)*, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, Lyell-Syndrom, Quincke-/Angioödem*, exfoliative Dermatitis*, bullöse Dermatitis*, Erythema multiforme, Pruritus, Vaginitis	Ausschlag und Blasenbildung (Überempfindlichkeitsreaktionen)	Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)*, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Polyarthrit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen, Abszess an der Injektionsstelle			Reizungen an der Injektionsstelle*
Untersuchungen		Leberfunktionstest anomal				

* Nebenwirkungen, die im Gebrauch nach der Zulassung identifiziert wurden.

siehe Abschnitt 4.4.

§ Über seltene Fälle nach zu schneller intravenöser Applikation wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

lung mit Sobelin Solubile zu erwägen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (Einnahme von speziellen Antibiotika/ Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Allergische Reaktionen treten teilweise schon nach Erstanwendung auf. Sehr selten treten schwere akute allergische Reaktionen auf, wie z. B. anaphylaktischer Schock. Hier muss die Behandlung mit Sobelin Solubile sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Anti-

histaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei rascher intravenöser Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl, Brechreiz oder gelegentlich ernsthaften Herz-Kreislauf-Störungen (z. B. Blutdruckabfall und Herzstillstand) auftreten. Sobelin Solubile darf daher intravenös nicht injiziert, sondern nur infundiert werden. Hierfür ist Sobelin Solubile vorher zu verdünnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tabelle 2: Folgende Grenzwerte wurden durch EUCAST ermittelt:

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/l)		Grenzwerte des Hemmzonen-durchmessers (mm)	
	Sensibel	Resistent	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 22 ^A	< 19 ^A
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ^{1,2}	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 17 ^B	< 17 ^B
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 19 ^B	< 19 ^B
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ³	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 19 ^B	< 19 ^B
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

EUCAST Klinische Grenzwerte-Tabelle, Version 8.0,

- ¹ Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz kann durch Antagonismus der Clindamycin-Aktivität durch ein Makrolidantibiotikum nachgewiesen werden. Wenn kein Antagonismus nachgewiesen wird, dann melden Sie die Testung entsprechend der klinischen Grenzwerte. Bei Nachweis eines Antagonismus melden Sie den Erreger als „resistent“ und fügen dem Bericht den folgenden Kommentar hinzu „Clindamycin kann immer noch zur Kurzzeittherapie von weniger ernsthaften Haut- und Weichteilinfektionen verwendet werden, da es unwahrscheinlich ist, dass sich eine konstitutive Resistenz während einer solchen Therapie entwickelt“.
 - ² Die klinische Bedeutung der induzierbaren Clindamycin-Resistenz in der Kombinationstherapie schwerer *S. pyogenes*-Infektionen ist nicht bekannt.
 - ³ Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz kann durch Antagonismus der Clindamycin-Aktivität durch ein Makrolidantibiotikum nachgewiesen werden. Wenn kein Antagonismus nachgewiesen wird, dann melden Sie die Testung entsprechend der klinischen Grenzwerte. Bei Nachweis eines Antagonismus melden Sie den Erreger als „resistent“
- ^A Platzieren Sie die Erythromycin- und Clindamycin-Testplättchen im Abstand von 12–20 mm (Rand zu Rand) und testen Sie auf einen Antagonismus (D-Phänomen), um eine induzierbare Clindamycin-Resistenz nachzuweisen.
- ^B Platzieren Sie die Erythromycin- und Clindamycin-Testplättchen im Abstand von 12–16 mm (Rand zu Rand) und testen Sie auf einen Antagonismus (D-Phänomen), um eine induzierbare Clindamycin-Resistenz nachzuweisen.

Tabelle 3:

Bakterienstamm für die Qualitätskontrolle	MHK-Bereich (µg/ml)	Plattendiffusionsbereich (Hemmzonen-durchmesser in mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23–29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22–28

ATCC® ist eine eingetragene Marke von American Type Culture Collection.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen wurden bisher nicht beobachtet. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind nicht wirksam bei der Elimination von Clindamycin aus dem Serum. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code
J01FF01

Wirkungsweise

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum. Der Wirkmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der 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 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 (%T/MIC) liegt.

Resistenzmechanismen

Resistenzmechanismen beruhen meist auf Mutationen der rRNA Bindungsstelle des Antibiotikums oder auf Methylierungen von spezifischen Nukleotiden an der 23S-rRNA der 50S-Untereinheit. Diese Veränderungen führen *in vitro* zur Kreuzresistenz zu Makroliden und Streptogramin B (MLS_B-Phänotyp). Vereinzelt führen Veränderungen an ribosomalen Proteinen ebenfalls zur Resistenz.

Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S-rRNS (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch 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. Makrolide in Makrolid-resistenten Stämmen können eine Resistenz gegenüber Clindamycin induzieren. Mithilfe eines Agardiffusions- (Plattendiffusionstest) oder eines Mikroboillondilutionsverfahren kann induzierbare Resistenz bestimmt werden.

Weniger 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 geografischen 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

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, muss 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.

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.

Siehe Tabelle 2

In folgender Tabelle sind die ermittelten MHK- und Plattendiffusionsbereiche für die Qualitätskontrolle von EUCAST dargestellt:

Siehe Tabelle 3



Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe° ^
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.° (außer <i>B. fragilis</i>)
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp.°
<i>Peptoniphilus</i> spp.°
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°
<i>Prevotella</i> spp.°
<i>Propionibacterium</i> spp.°
<i>Veillonella</i> spp.°
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung 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 agalactiae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Moraxella catarrhalis</i> §
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
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>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>

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

Resorption, Verteilung und Proteinbindung
Es muss zwischen den verwendeten Clindamycin-Derivaten nur bis zum Zeitpunkt der Resorption und Spaltung der Ester unterschieden werden. Danach liegt im Organismus Clindamycin als freie Base (Wirkform) vor. Die Ester sind als Prodrugs anzusehen.

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat ist ein wasserlöslicher Ester zur parenteralen Gabe. Bei einer intramuskulären Injektion von 300 mg betragen die maximalen Serumkonzentrationen nach 3 Stunden ca. 6 µg/ml, nach intravenöser Applikation von 300 mg finden sich nach einer Stunde mittlere Serumkonzentrationen von ca. 4 bis 6 µg/ml.

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

Clindamycin ist gut gewebeängig, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Diffusion in den Liquorraum ist auch bei entzündeten Meningen unzureichend. Hohe Konzentrationen werden im Knochengewebe erreicht.

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

In vitro-Studien in der menschlichen Leber und den intestinalen Mikrosomen wiesen darauf hin, dass Clindamycin in erster Linie durch Cytochrom CYP3A4 und unter geringer Beteiligung durch CYP3A5 zu Clindamycinsulfoxid und zum Nebenmetaboliten N-Desmethylclindamycin oxidiert wird.

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

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

Clindamycin ist nicht dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Clindamycin. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

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 als Konservierungsmittel sowie Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Sobelin Solubile darf nicht zusammen mit Ampicillin, Phenytoin-Natrium, Barbituraten, Aminophyllin, Calciumgluconat und Magnesiumsulfat in einer Mischspritze gegeben werden. Die Verabreichung dieser Arzneistoffe muss getrennt erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Vor der intravenösen Applikation muss die Lösung auf eine Konzentration von 600 mg Clindamycin-Base pro 50 ml (12 mg/ml) verdünnt werden. In einer 5%igen Dextrose-Lösung oder in physiologischer Kochsalzlösung ist dieses Arzneimittel mit den folgenden Antibiotika in ihrer üblichen Dosierung physikalisch und chemisch über 24 Stunden kompatibel: Amikacinsulfat, Aztreonam, Cefamandol, Cefazolin-Natrium, Ceftizoxim-Natrium, Gentamicinsulfat, Netilmicinsulfat, Piperacillin und Tobramycin. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen beim jeweiligen Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus Typ-I-Glas.

Sobelin Solubile 600

Packung mit 1 Ampulle zu 4 ml N 1

Packung mit 10 Ampullen zu 4 ml N 3

Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 0800 8535555
 Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Sobelin Solubile 600: 6892.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
 27. Oktober 1989
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 19. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt