

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLINDASOL**[®]

**crème de clindamycine, d'octinoxate et d'avobenzone, 1 %/7,5 %/2 % p/p
(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)**

CRÈME TOPIQUE AVEC ÉCRANS SOLAIRES

TRAITEMENT DE L'ACNÉ

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
23 août 2012

N^o de contrôle : 156488

©2012 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®CLINDASOL est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLINDASOL**[®]

crème de clindamycine, d'octinoxate et d'avobenzone, 1 %/7,5 %/2 % p/p
(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)

CRÈME TOPIQUE AVEC ÉCRANS SOLAIRES

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT DE L'ACNÉ

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La crème CLINDASOL[®] renferme de la clindamycine à 1 % p/p (sous forme de phosphate de clindamycine, USP), de même que de l'octinoxate à 7,5 % p/p et de l'avobenzone à 2 % p/p.

Le phosphate de clindamycine est un ester soluble dans l'eau à partir duquel le radical phosphate doit être scindé pour qu'il puisse exercer son activité antibiotique. *In vivo*, le phosphate de clindamycine est hydrolysé en clindamycine active, probablement par l'action des phosphatases se trouvant dans la peau.

La clindamycine est un inhibiteur de la synthèse des protéines qui exerce son action au niveau des ribosomes. Elle inhibe principalement le début de la synthèse de la chaîne peptidique en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes et en bloquant l'accès de l'ARN de transfert au complexe formé par le ribosome bactérien et l'ARN messager. Par conséquent, les micro-organismes sensibles sont incapables de synthétiser les protéines essentielles.

La clindamycine est active *in vivo* contre les isolats de *Propionibacterium acnes*. Cela peut expliquer son utilité dans le traitement de l'acné commune. Une résistance croisée a été démontrée entre la clindamycine et la lincomycine, d'une part et entre la clindamycine et l'érythromycine, d'autre part. Des études ont montré une réduction significativement plus importante du nombre de lésions inflammatoires chez les patients traités par le phosphate de clindamycine à 1 % (application topique) comparativement aux patients traités par l'excipient seul. La quantité moyenne de clindamycine libre extraite des comédons chez les patients qui avaient utilisé la solution topique de phosphate de clindamycine à 1 % pendant quatre semaines était de 0,6 µg/mg.

La clindamycine est métabolisée par le foie en métabolites bioactifs et inactifs qui sont excrétés dans l'urine. Une fraction d'environ 10 % de la clindamycine active est

excrétée sous forme inchangée dans l'urine et seules de petites quantités sont éliminées dans les fèces. L'ester du phosphate de clindamycine est pratiquement indécélable dans le sérum une heure après l'administration par voie intraveineuse, mais il peut encore être détecté trois heures après l'administration par voie intramusculaire. La demi-vie du phosphate de clindamycine est de 1,5 à 2 heures.

Les écrans solaires octinoxate à 7,5 % p/p et avobenzone à 2 % p/p peuvent procurer une protection solaire limitée lorsque CLINDASOL[®] est utilisé conformément aux directives.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème topique CLINDASOL[®] avec écrans solaires est indiquée pour le traitement de l'acné commune.

CONTRE-INDICATIONS

La crème topique CLINDASOL[®] avec écrans solaires est contre-indiquée chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à la clindamycine et particulièrement à son ester phosphate, à la lincomycine, à l'octinoxate, à l'avobenzone ou à l'un des ingrédients contenus dans CLINDASOL[®].

CLINDASOL[®] est également contre-indiqué chez les patients qui souffrent ou qui ont des antécédents de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, de côlon irritable ou de colite associée à la prise d'un antibiotique (y compris la colite pseudomembraneuse).

MISES EN GARDE

Peau

La crème topique CLINDASOL[®] avec écrans solaires est connue pour son effet légèrement irritant chez les humains et les animaux. Elle est destinée à un usage externe seulement. On doit éviter tout contact avec la bouche, les yeux, les lèvres, d'autres muqueuses ou les éraflures de la peau. En cas de sensibilisation ou d'irritation locale sévère suivant l'application de la crème topique CLINDASOL[®], on doit en interrompre immédiatement l'utilisation, rincer soigneusement et entreprendre le traitement approprié.

Maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD)

L'utilisation d'une préparation topique de clindamycine entraîne l'absorption de la clindamycine par la surface cutanée. La maladie associée à *Clostridium difficile*, y compris la colite pseudomembraneuse, a été signalée suivant l'administration de la clindamycine par voie topique, orale et parentérale (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon subséquemment à l'administration de

tout agent antibactérien. On a signalé que la MACD survient deux mois après l'administration d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut altérer la flore intestinale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* sécrète les toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la maladie associée à *Clostridium difficile*. La MACD peut entraîner une morbidité grave, voire la mort.

Les mesures appropriées doivent être instaurées dans le cas d'une MACD soupçonnée ou confirmée. Les cas légers de MACD répondent habituellement à l'arrêt des agents antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il convient d'envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines ainsi que d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Comme une intervention chirurgicale pourrait s'avérer nécessaire dans certains cas graves, une évaluation chirurgicale s'impose selon l'indication clinique.

PRÉCAUTIONS

L'utilisation de préparations renfermant des antibiotiques tels que la crème topique CLINDASOL[®] avec écrans solaires peut être associée à une prolifération de micro-organismes résistants aux antibiotiques incluant ceux qui étaient initialement sensibles au médicament. Le traitement de l'acné à l'aide d'antibiotiques topiques est associé à l'apparition d'une résistance de *Propionibacterium acnes* et d'autres bactéries (p. ex. *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*). L'utilisation de la clindamycine peut entraîner le développement d'une résistance inductible chez ces micro-organismes. Le cas échéant, on doit cesser le traitement et opter pour un autre médicament contre l'acné. La résistance à la clindamycine est souvent associée à la résistance à l'érythromycine. Par conséquent, il est conseillé d'éviter l'utilisation concomitante de ces deux agents, qu'ils soient administrés par voie topique ou orale.

Un traitement topique concomitant contre l'acné doit être employé avec prudence, en raison du risque d'irritation cumulative, particulièrement avec les agents exfoliants, desquamants ou abrasifs. En cas d'irritation ou de dermatite, il convient de cesser l'emploi de la clindamycine.

L'application de CLINDASOL[®] sur les régions affectées par l'acné peut protéger les zones traitées contre le soleil pendant une période limitée seulement. Il convient d'aviser les patients d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS d'au moins 15 sur toutes les régions cutanées qui seront exposées au soleil.

Utilisation durant la grossesse : L'innocuité de CLINDASOL[®] durant la grossesse n'a pas été établie. En effet, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes traitées à l'aide de la clindamycine à 1 % topique (sous forme de phosphate de clindamycine, USP). L'absorption générale de la clindamycine à la suite de l'application topique de phosphate de clindamycine est inférieure à 5 %. La clindamycine traverse facilement la barrière placentaire. On ignore si la crème topique CLINDASOL[®] peut avoir des effets nocifs pour le fœtus si elle est employée chez des

femmes enceintes, ou si elle peut affecter la capacité de reproduction. La crème topique CLINDASOL[®] ne doit être employée chez la femme enceinte que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

L'administration par voie sous-cutanée de phosphate de clindamycine à raison de 100 et de 180 mg/kg/jour à des rats Sprague-Dawley n'a entraîné aucun effet tératogène (voir TOXICOLOGIE).

Utilisation durant l'allaitement : L'innocuité de CLINDASOL[®] chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie. En effet, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes qui allaitent traitées à l'aide de la clindamycine à 1 % topique (sous forme de phosphate de clindamycine, USP). On ignore si la clindamycine est excrétée dans le lait humain après l'application de la crème topique CLINDASOL[®]. La clindamycine administrée par voie orale ou parentérale est excrétée dans le lait maternel humain. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, on devra décider s'il y a lieu de mettre fin soit à l'allaitement soit au traitement. Si elle est utilisée durant l'allaitement, la clindamycine ne doit pas être appliquée sur la région mammaire afin d'éviter toute ingestion accidentelle par le bébé.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité du phosphate de clindamycine topique n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Interactions médicamenteuses

La clindamycine et l'érythromycine sont des antagonistes *in vitro*.

On a montré que la clindamycine administrée par voie générale a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent intensifier l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire. Par conséquent, il convient d'utiliser la clindamycine avec prudence chez les patients traités par de tels agents.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

L'innocuité a été évaluée chez des patients recevant CLINDASOL[®], une crème placebo avec écran solaire ou un agent de comparaison actif (solution topique de phosphate de clindamycine, équivalant à de la clindamycine à 1 %) deux fois par jour, pendant 12 semaines. Les données de patients atteints d'acné commune ($n = 276$) ont été recueillies lors d'une étude contrôlée par placebo et d'une étude comparative avec traitement actif. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents signalés par ≥ 1 % des patients ayant participé à ces deux études figurent au Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au médicament les plus fréquents signalés par ≥ 1 % des patients

Effets indésirables		Clindasol ^φ n/N (%)			Placebo n/N (%)			Agent de comparaison actif n/N (%)		
		4 sem.	8 sem.	12 sem.	4 sem.	8 sem.	12 sem.	4 sem.	8 sem.	12 sem.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de brûlure ou démangeaisons	17/134 (12,7)	17/119 (14,3)	10/114 (8,8)	9/62 (14,5)	5/58 (8,6)	3/57 (5,3)	13/68 (19,1)	12/62 (19,4)	8/62 (12,9)
	Desquamation ou sécheresse	23/134 (17,2)	19/119 (16,0)	13/114 (11,4)	7/62 (11,3)	9/58 (15,5)	10/57 (17,5)	18/68 (26,5)	18/62 (29,0)	11/62 (17,7)
	Aspect huileux	64/134 (47,8)	44/119 (37,0)	28/114 (24,6)	16/62 (25,8)	14/58 (24,1)	10/57 (17,5)	29/68 (42,6)	25/62 (40,3)	21/62 (33,9)
	Érythème	24/134 (17,9)	14/119 (11,8)	12/114 (10,5)	4/62 (6,4)	3/58 (5,2)	3/57 (5,3)	17/68 (25,0)	18/62 (29,0)	12/62 (19,4)
	Élancement	1/63 (1,6)	1/54 (1,9)	2/114 (1,7)	---	---	---	---	---	---
	Petites bosses rouges	2/63* (3,2)	---	1/51 (2,0)	---	---	---	---	---	---
Troubles du système immunitaire	Urticaire	---	1/65 (1,5)	---	---	---	---	---	---	---
	Papules œdémateuses	---	---	---	---	---	---	---	1/62 (1,6)	1/62 (1,6)
	Lèvres enflées	---	---	---	---	---	---	1/68 (1,5)	---	---
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	3/134 (2,2)	---	---	1/62 (1,6)	---	---	---	1/62** (1,6)	---
	Crampes abdominales	2/63 (3,2)	---	1/51 (2,0)	---	---	---	---	---	---

* Inclut un rapport sur les bosses et les pustules; l'examen des pustules a révélé la présence d'une folliculite Gram négative.

** Signalée par un patient comme des « selles diarrhéiques » entre les semaines 2 et 9 du traitement.

^φ Dans le groupe CLINDASOL[®], on présente les effets indésirables combinés de deux études cliniques (une étude contrôlée par placebo SCI-90-02 et une étude contrôlée par traitement actif SCI-94-02); par conséquent, le nombre total de patients (N) diffère de celui des groupes de référence.

Autres effets indésirables signalés dans des études cliniques portant sur le phosphate de clindamycine

Les effets indésirables courants suivants ont été signalés ($\geq 1\%$) lors d'études cliniques portant sur d'autres préparations de phosphate de clindamycine :

Troubles cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée

Troubles du système nerveux : céphalée

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée sanguinolente, colite (y compris la colite pseudomembraneuse) (Voir MISES EN GARDE – MACD).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes :

Le phosphate de clindamycine contenu dans la crème CLINDASOL[®] peut être absorbé en quantité suffisante par voie topique pour produire des effets gastro-intestinaux généraux tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Si la crème topique CLINDASOL[®] est appliquée en quantité excessive ou ingérée accidentellement, on doit interrompre l'emploi de la crème pendant plusieurs jours avant de reprendre le traitement (voir MISES EN GARDE).

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce médicament. En cas d'application d'une quantité excessive ou d'ingestion accidentelle de crème topique CLINDASOL[®], on doit rincer le site d'application à l'eau tiède et interrompre l'utilisation de la crème pendant plusieurs jours avant de reprendre le traitement (voir MISES EN GARDE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La crème CLINDASOL[®] (clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine, USP) avec écrans solaires doit être appliquée deux fois par jour sur les régions affectées par l'acné. La peau doit d'abord être lavée avec un savon doux, bien rincée et asséchée par tapotements. La crème doit ensuite être appliquée avec le bout des doigts, en massant doucement. Il convient de bien se laver les mains après l'application. La crème topique CLINDASOL[®] n'est pas destinée à un usage oral, ophtalmologique ou intravaginal. On

doit prendre soin d'éviter les yeux, les narines, la bouche, d'autres muqueuses ou les régions où la peau est éraflée.

CLINDASOL[®] renferme des écrans solaires et peut procurer une certaine protection contre le soleil pendant une période limitée (voir PRÉCAUTIONS). L'application sur les seules régions affectées peut ne pas fournir une protection solaire complète. Il convient d'aviser les patients d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS d'au moins 15 sur toutes les régions cutanées qui seront exposées au soleil.

En l'absence d'amélioration après 6 à 8 semaines de traitement ou en cas d'aggravation de l'acné, on doit interrompre le traitement.

En raison du risque accru de résistance bactérienne, on doit évaluer les bienfaits associés à la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines.

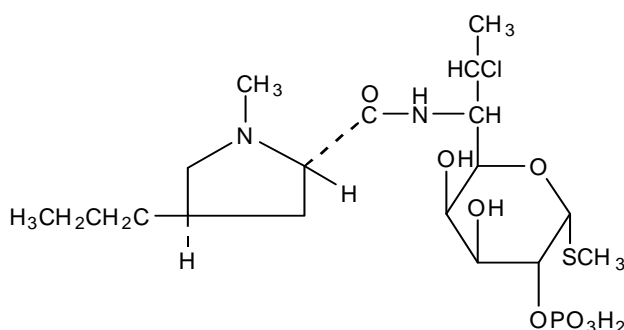
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Phosphate de clindamycine

Nom chimique : Méthyle 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-(1-méthyle-trans-4-propyle-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside 2-(dihydrogène phosphate)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$

Poids moléculaire : 504,96

Description : La clindamycine est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, inodore ou presque inodore, hygroscopique, possédant un goût amer, qui est soluble dans l'eau (1 pour 2,5), légèrement soluble dans l'alcool déshydraté et très peu soluble dans l'acétone. Une quantité de 1,2 g de phosphate de clindamycine équivaut approximativement à 1 g de clindamycine base.

COMPOSITION : La crème CLINDASOL[®] renferme de la clindamycine à 1 % p/p (sous forme de phosphate de clindamycine, USP) dans une base de crème contenant de l'octinoxate à 7,5 % et de l'avobenzone à 2 %. Elle contient aussi les ingrédients suivants : Elefac I-205, glycérine, adipate diisopropylique, alcool stéarylique, monostéarate de sorbitane, D.C. fluides n^{os} 556 et 344, huile minérale légère, polysorbate 60, carbopol 934, Germaben II, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et eau purifiée.

CONSERVATION : Conserver CLINDASOL[®] à une température entre 15 et 30 °C. Craint le gel.

PRÉSENTATION

CLINDASOL[®] : Tubes de 25 g contenant de la clindamycine à 1 % p/p (sous forme de phosphate de clindamycine, USP) et des écrans solaires dans une émulsion aqueuse ainsi que du Germaben II comme agent de conservation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Le médecin vous a prescrit la crème topique CLINDASOL[®] avec écrans solaires pour traiter votre acné. Il est important de lire et de suivre les directives ci-dessous :

Circonstances où le médicament ne doit pas être utilisé :

1. Vous ne devriez pas utiliser CLINDASOL[®] si vous présentez une hypersensibilité au phosphate de clindamycine, à la lincomycine, à l'octinoxate, à l'avobenzone ou à l'un des ingrédients contenus dans le produit.
2. Vous ne devriez pas non plus utiliser CLINDASOL[®] si vous avez des antécédents de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, de côlon irritable ou de colite associée à la prise d'un antibiotique (y compris la colite pseudomembraneuse).

Mode d'emploi :

1. Laver les régions affectées avec un savon doux (non médicamenteux), bien rincer, puis assécher en tapotant.
2. Appliquer une mince couche de CLINDASOL[®] du bout des doigts sur les régions affectées par l'acné. Étendre doucement le médicament et masser légèrement en prenant soin d'éviter les yeux, la bouche, les narines, d'autres muqueuses ou les régions où la peau est éraflée.
3. Ne pas utiliser d'autres médicaments contre l'acné, à moins d'avis contraire du médecin.
4. Bien se laver les mains après avoir utilisé le médicament.
5. Appliquer le médicament matin et soir, ou selon les directives du médecin.
6. CLINDASOL[®] renferme des écrans solaires et peut procurer une certaine protection contre le soleil pendant une période limitée. Pour obtenir une protection solaire complète, il convient d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 sur toutes les régions de la peau qui seront exposées au soleil.

Précautions :

1. Gardez le médicament dans un endroit sûr et hors de la portée des enfants.
2. CLINDASOL[®] est réservé à l'usage externe.
3. Gardez CLINDASOL[®] loin des yeux, des narines, de la bouche, d'autres muqueuses ou des régions où la peau est éraflée.
4. N'utilisez pas d'autres médicaments contre l'acné, à moins d'avis contraire de votre médecin.

5. Évitez tout contact avec les yeux. Si un contact se produit, rincez abondamment les yeux avec de l'eau pendant au moins cinq minutes. Si l'inconfort persiste, consultez votre médecin.
6. Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Le cas échéant, votre médecin pourrait décider de ne pas vous prescrire ce médicament. Cependant, dans certaines circonstances, il pourrait en décider autrement.
7. N'utilisez pas CLINDASOL[®] si vous avez déjà eu une réaction à la clindamycine ou aux écrans solaires contenus dans ce produit. CLINDASOL[®] renferme les écrans solaires suivants : avobenzone et octinoxate.

En cas de problème :

1. Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des très rares effets secondaires suivants :
 - crampes abdominales ou d'estomac, douleurs intenses ou ballonnement
 - diarrhée liquide sévère ou prolongée pouvant contenir du sang
 - nausées ou vomissements
2. Si vous éprouvez une desquamation excessive, une sensation de brûlure, une peau huileuse, de la rougeur, de la sensibilité au toucher, de la sécheresse, des démangeaisons ou de l'irritation, cessez d'utiliser le produit et consultez votre médecin pour obtenir son avis.
3. Ne vous attendez pas à voir une atténuation immédiate de votre acné. Soyez patient et appliquez le médicament comme vous l'a prescrit le médecin.
4. N'utilisez pas CLINDASOL[®] pendant plus de 12 semaines. En l'absence d'amélioration après 6 à 8 semaines de traitement ou en cas d'aggravation de l'acné, cessez le traitement et communiquez avec votre médecin.

RAPPEL : CLINDASOL[®] a été prescrit par votre médecin à votre intention. Ne permettez pas à d'autres personnes de l'utiliser.

MICROBIOLOGIE

La clindamycine est active contre les bacilles anaérobies gram-positifs tels que *Corynebacteria*, mais des sous-espèces résistantes de *Clostridium* peuvent se développer. Les bactéries aérobies gram-négatives sont presque toutes résistantes à la clindamycine.

La sensibilité *in vitro* de *P. acnes* et d'espèces apparentées à la clindamycine fait l'objet du tableau suivant :

Espèces	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif de souches inhibées aux CMI (mg/L)				
		<0,02	0,04	0,1	0,2	0,4
<i>P. acnes</i>	38	--	34	87	95	100
<i>P. granulosum</i>	15	7	87	93	100	--
<i>C. avidum</i>	16	--	56	69	81	100
<i>C. minutissimum</i>	3	--	--	--	100	--
<i>C. parvum</i>	1	--	--	--	100	--

Pendant l'utilisation clinique de l'érythromycine topique, des souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine ont été détectées chez environ 20 % des sujets. Les micro-organismes résistants étaient aussi résistants à la clindamycine.

PHARMACOLOGIE

ÉTUDES CHEZ L'HUMAIN

Le phosphate de clindamycine pour usage topique semble moins susceptible d'être absorbé par la voie générale que le chlorhydrate de clindamycine. On a constaté que moins de 1 % d'une dose de 20 mg (1 mL 2 f.p.j.; 0,25 mg/kg/jour) de phosphate de clindamycine était absorbé, les concentrations sériques de pointe étant de seulement 1,7 ng/mL.

Selon le dosage biologique, le phosphate de clindamycine n'a pas été décelé dans les échantillons d'urine de patients qui avaient utilisé une préparation topique de phosphate de clindamycine à 1 % 2 f.p.j., pendant 8 semaines. Si l'absorption générale de la clindamycine survenait, la quantité excrétée dans l'urine était inférieure aux limites décelables du dosage biologique de 0,25 mg/mL.

La numération de *Propionibacterium acnes* à la surface de la peau de volontaires humains qui avaient utilisé une solution de phosphate de clindamycine à 1 % par voie topique pendant 11 jours, a révélé que le phosphate de clindamycine réduisait de façon significative la quantité de *P. acnes*; la réduction moyenne (log) observée entre le début de l'étude et le 11^e jour était de 0,70 (81 %). Des mesures concomitantes des taux d'acides gras libres ne montraient pas de changement significatif au fil du temps.

Après quatre semaines de traitement à l'aide d'une solution topique de phosphate de clindamycine à 1 %, les comédons de 18 des 20 sujets traités contenaient de la clindamycine libre. La quantité moyenne de clindamycine était de 0,60 µg/mg.

Chez les patients recevant deux applications par jour d'une solution de phosphate de clindamycine à 1 % pendant huit semaines, 60 % des isolats staphylococciques et

entérococciques sont devenus résistants à la clindamycine durant le traitement (CMI > 4 mg/L). Toutes les espèces *Propionibacteria* étaient sensibles à la clindamycine. Huit semaines après l'arrêt du traitement, la flore cutanée était revenue à la normale chez la plupart des patients.

L'application biquotidienne d'une solution de phosphate de clindamycine à 1 % pendant huit semaines n'a pas modifié la flore microbienne du côlon. Chez les dix patients inscrits à l'étude, les selles étaient exemptes de *Clostridium difficile* ou de ses toxines. On n'a observé aucune augmentation de la résistance à la clindamycine.

Les concentrations de clindamycine chez la mère, dans le cordon ombilical et chez le nouveau-né ont été évaluées chez 54 patientes ayant subi une césarienne qui recevaient de la clindamycine et de la gentamicine comme prophylaxie périopératoire. Chaque patiente recevait de 5,5 à 11,1 mg/kg de clindamycine par voie intraveineuse. Une demi-heure après l'injection, la concentration moyenne de clindamycine dans le sang de la mère était d'environ 5,5 µg/mL et a diminué graduellement pendant six à huit heures. Environ vingt minutes après l'injection, la concentration maximale de clindamycine dans le sang veineux du cordon ombilical était de 3 µg/mL. Les concentrations de clindamycine dans le sang veineux du nouveau-né durant les six premières heures de vie étaient inférieures à 2 µg/mL. Les échantillons de liquide amniotique obtenus 30 et 60 minutes après l'injection ne contenaient aucune trace d'antibiotique.

TOXICOLOGIE

ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGÜE

DL₅₀ POUR LE PHOSPHATE DE CLINDAMYCINE

Voie d'administration	Espèces	DL₅₀ (mg/kg)
Intrapéritonéale	Souris	1 145
Intraveineuse	Souris	855
Sous-cutanée	Rat nouveau-né	179
Orale	Rat	1 832
Sous-cutanée	Rat	> 2 000

Irritation cutanée primaire

On a évalué le degré d'irritation cutanée produite par l'application à une seule reprise de crème CLINDASOL[®] (phosphate de clindamycine) avec écrans solaires sur six lapins pendant 7 jours.

Tous les lapins ont présenté un érythème léger qui était un peu plus prononcé sur le côté non-scarifié. Au sixième jour, un seul lapin présentait un érythème léger qui a persisté jusqu'au septième jour.

À la suite des observations effectuées après 24 et 72 heures, on a établi l'indice d'irritation cutanée primaire de CLINDASOL[®] à 1,1 par rapport à un indice maximal de 8,0. CLINDASOL[®] a été considéré comme très peu irritant chez les lapins.

Irritation oculaire primaire

On a évalué le degré d'irritation oculaire qu'a entraînée l'instillation du produit une fois dans un œil chez trois lapins pendant trois jours.

À chaque observation, la cornée et l'iris des trois lapins n'ont présenté aucune réaction au CLINDASOL[®].

On a observé un érythème léger de la conjonctive chez les trois lapins après une heure et chez deux lapins, après quatre heures. L'observation effectuée plus tard n'a révélé aucun érythème. À aucun moment, on n'a noté d'œdème ou de suppuration de la conjonctive.

L'indice d'irritation oculaire aiguë était de deux et a été établi après une heure. L'indice moyen d'irritation oculaire était de 0 après 24 heures.

À la lumière de ces résultats, CLINDASOL[®] a été considéré comme pratiquement non-irritant.

ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBAIGÜE

RATS

Étude de tolérance sous-cutanée pendant un mois

Des injections répétées de 30 mg/kg de phosphate de clindamycine administrées pendant un mois dans la région interscapulaire ont entraîné des changements inflammatoires de faible intensité. L'administration quotidienne de 60 et 90 mg/kg de phosphate de clindamycine a donné lieu à des changements inflammatoires plus importants et s'accompagnait plus fréquemment de nécrose focale des tissus sous-cutanés et de l'épiderme sus-jacent. On n'a observé aucun effet général causé par le médicament.

CHIENS

Étude de tolérance intramusculaire pendant un mois

À la suite d'injections intramusculaires répétées dans le muscle de la face postérieure de la cuisse chez des chiens, à des doses de 30, 60 et 90 mg/kg pendant 32 jours, on a constaté que le phosphate de clindamycine est légèrement à modérément irritant. Tant que se poursuivaient les injections, la cicatrisation du faisceau musculaire était fonction de la dose. Au terme de l'étude, on a noté des élévations des concentrations sériques de transaminase glutamique oxalo-acétique (SGOT) chez tous les chiens du groupe traité ainsi que de légères augmentations des concentrations sériques de transaminase glutamique pyruvique (SGPT). On a signalé une légère augmentation du poids du foie liée à la dose selon le pourcentage de poids corporel. Les autres constituants sanguins, les paramètres fonctionnels hépatiques et les résultats finaux des analyses d'urine étaient normaux.

Étude de tolérance intraveineuse

Des injections intraveineuses de 60 ou de 120 mg/kg de phosphate de clindamycine administrées deux fois par jour pendant un mois à des chiens n'ont entraîné essentiellement aucune inflammation au site d'injection chez aucun des douze chiens. On n'a noté aucune différence significative dans les hémogrammes, les analyses biochimiques et les analyses d'urine chez les chiens traités en comparaison avec les animaux témoins. Des études *in vitro* effectuées sur des échantillons de sang prélevés chez les animaux traités et les animaux témoins n'ont révélé aucun signe d'hémolyse induite par le phosphate de clindamycine. En outre, on n'a observé aucune formation de corps de Heinz ni fragilité accrue des érythrocytes dans les échantillons sanguins des animaux traités.

TÉRATOLOGIE

Aucune étude de tératologie n'a été menée sur la crème CLINDASOL[®] (phosphate de clindamycine) avec écrans solaires.

Des injections sous-cutanées de phosphate de clindamycine à 100 et à 180 mg/kg/jour durant les jours 6 à 15 de la gestation chez des souris ICR et CF1 et des rats Sprague-Dawley n'ont eu aucun effet défavorable sur le poids de la portée, le poids des petits vivants, le nombre de petits, vivants ou morts, par portée et le nombre de résorptions par portée. Les fœtus des rats et des souris DV1 n'ont montré aucun signe d'activité tératogène tel que démontré par l'examen macroscopique de malformations importantes externes, viscérales et squelettiques. Chez les fœtus des souris ICR, on a observé une faible fréquence de fente palatine. La fréquence de fente palatine dans la portée traitée par le phosphate de clindamycine n'était pas significativement différente de celle enregistrée dans la portée des témoins.

BIBLIOGRAPHIE

Crawford, WW, Crawford, IP, Stoughton, RB, Cornell, RC. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Inv Derm* 1979;72:187-190.

Guin, JD. Treatment of acne vulgaris with topical clindamycin phosphate: A double-blind study. *Int Journal Dermatol* 1981;20:286-288.

Guin, JD, Lummis, WL. Comedonal levels of free clindamycin following topical treatment with a 1% solution of clindamycin phosphate. *Journal Amer Acad Dermatol* 1982;7:265-268.

Keusch, GT, Present, DH. Summary of a workshop on clindamycin colitis. *J Am Inf Diseases* Mai 1976;133:578-587.

Kuhlman, DS, Callen, JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* sept. 1986:203-206.

Leigh, DA. Antibacterial activity and pharmacokinetics of clindamycin. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1981;7(Suppl A):3-9

Parry, MF, Rha, CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583-584.

Rothman, KF, Pochi, PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:431-42.

Weinstein, AJ, Gibbs, R, Gallagher, M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Genecol* avril 1976:688-691.