

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr CLINDAMYCINE INJECTION SDZ**

**Clindamycine pour injection de, Norme fabricant**

150 mg/mL clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine)

**Solution stérile**

**Antibiotique**

Sandoz Canada Inc.  
145, Jules-Léger Street  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de révision : 19 Juillet 2017

No de contrôle : 207196

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	20
MICROBIOLOGIE.....	23
TOXICOLOGIE.....	27
RÉFÉRENCES .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Pr CLINDAMYCINE INJECTION SDZ

Clindamycine pour injection, Norme fabricant

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intramusculaire, intraveineuse	Solution de phosphate de clindamycine équivalent à 150 mg/mL de clindamycine base	9 mg/mL d'alcool benzylique comme agent de conservation, édétate disodique, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Clindamycine injection SDZ (phosphate de clindamycine) est indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des bactéries anaérobies sensibles telles que les espèces de *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, les streptocoques anaérobies, les espèces de *Clostridium* et les streptocoques microaérophiles.

Clindamycine injection SDZ est également indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries aérobies Gram+ (staphylocoques, y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase, streptocoques et pneumocoques) et pour le traitement d'une infection à *Chlamydia trachomatis*, lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme en cause leur est résistant.

Comme il existe un risque de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) (voir MISES EN GARDE), le médecin doit, avant de prescrire la clindamycine, tenir compte de la nature de l'infection et des autres traitements possibles.

Clindamycine injection SDZ est indiqué pour le traitement des infections graves ci-dessous, si elles sont dues à des souches sensibles des microorganismes mentionnés ci-après :

**Infections des voies respiratoires inférieures**, dont la pneumonie, l'empyème et les abcès pulmonaires, dues à des germes anaérobies, à *Streptococcus pneumoniae*, aux autres streptocoques (sauf *Enterococcus faecalis*) et à *Staphylococcus aureus*.

**Infections de la peau et d'autres structures cutanées**, dont la cellulite, les abcès et les plaies infectées, dues à *Streptococcus pyogenes*, à *Staphylococcus aureus* et à des germes anaérobies.

**Infections gynécologiques**, dont l'endométrite, la cellulite pelvienne, les infections du cul-de-sac postérieur du vagin, les abcès non gonococciques des trompes et des ovaires, la salpingite et la pelvipéritonite, dues à des germes anaérobies sensibles ou à *Chlamydia trachomatis*. Il faut dans ces cas administrer la clindamycine en association avec un antibiotique actif contre les microorganismes aérobies Gram<sup>-</sup> en cause.

**Infections intra-abdominales**, dont la péritonite et les abcès abdominaux, dues à des microorganismes anaérobies sensibles. Il faut dans ces cas administrer la clindamycine en association avec un antibiotique actif contre les germes aérobies Gram<sup>-</sup> en cause.

**Septicémies** dues à *Staphylococcus aureus*, à des streptocoques (sauf *Enterococcus faecalis*) et à des germes anaérobies sensibles, si l'efficacité bactéricide de la clindamycine à l'égard de l'organisme infectieux a pu être établie *in vitro* aux concentrations sériques atteignables.

**Infections osseuses et articulaires**, dont l'ostéomyélite et l'arthrite aiguë suppurée, dues à des souches sensibles de *Staphylococcus aureus* et de germes anaérobies.

**Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*** chez les patients atteints du sida. L'administration de clindamycine associée à la primaquine peut être utilisée chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement classique ou n'y répondent pas.

**Remarque :** Clindamycine injection SDZ n'est pas indiqué pour le traitement de la méningite, car il pénètre peu dans le liquide céphalorachidien, même en présence d'une inflammation des méninges.

Il faut effectuer des examens bactériologiques pour identifier les germes en cause et déterminer leur sensibilité à la clindamycine.

Il faut pratiquer les interventions chirurgicales et les drainages appropriés parallèlement au traitement antibiotique.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Clindamycine injection SDZ et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Clindamycine injection SDZ seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les études cliniques portant sur la clindamycine ne comportaient pas suffisamment de personnes âgées de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si elles répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

On ignore s'il existe des différences entre les enfants et les adultes quant à l'efficacité et à l'innocuité de la clindamycine.

**CONTRE-INDICATIONS**

Clindamycine injection SDZ (phosphate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée à des préparations contenant de la clindamycine ou de la lincomycine, ou à tout autre composant de la préparation ou de la préparation.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Généralités**

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), la clindamycine associée à la primaquine peut provoquer des réactions hémolytiques; il faut également consulter la monographie de la primaquine pour connaître les autres groupes pouvant être exposés à un risque de réactions hématologiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas d'apparition d'effets hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou de Clindamycine injection SDZ (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Clindamycine injection SDZ (phosphate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence chez les personnes atopiques.

Il faut diluer Clindamycine injection SDZ avant de l'administrer par voie intraveineuse. Il ne faut pas l'injecter non dilué en bolus intraveineux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration d'antibiotiques peut parfois favoriser la prolifération de germes insensibles, dont des levures. En cas de surinfection, il faut prendre des mesures appropriées en fonction de l'état clinique.

La prudence est de mise lorsque l'on traite des patients qui prennent de nombreux médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Appareil digestif**

Clindamycine injection SDZ doit être prescrit avec prudence aux personnes qui ont des antécédents de maladie digestive, en particulier de colite, de maladie inflammatoire de l'intestin (y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ou de colite post-antibiothérapie (y compris la colite pseudomembraneuse).

**REMARQUE :** En cas de diarrhée pendant le traitement, il faut arrêter cet antibiotique.

### **Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)**

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris le phosphate de clindamycine. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

On a aussi observé un allongement de la demi-vie de la clindamycine chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée à grave. Toutefois, d'après les résultats des études, l'administration du produit toutes les 8 heures ne devrait que rarement se traduire par l'accumulation de clindamycine dans l'organisme. Par conséquent, on considère qu'une réduction de la posologie est inutile en général en cas de maladie hépatique. Il convient d'effectuer une évaluation périodique du taux des enzymes hépatiques durant le traitement de patients atteints d'une hépatopathie grave (voir PHARMACOLOGIE).

### **Système immunitaire**

Chez des patients traités par la clindamycine, des réactions d'hypersensibilité graves ont été signalées, notamment des réactions anaphylactoïdes, des réactions cutanées graves comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité) ainsi que des réactions cutanées comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Si une réaction d'hypersensibilité se produit, il faut cesser l'administration de la clindamycine et instaurer un traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Fonction rénale**

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de Clindamycine injection SDZ chez les patients atteints d'une maladie rénale. La demi-vie sérique de la clindamycine augmente légèrement chez les patients dont la fonction rénale est nettement réduite.

### **Sensibilité/résistance**

Prescrire Clindamycine injection SDZ à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. L'innocuité du médicament durant la grossesse n'a pas été établie.

La clindamycine ne doit pas être employée durant la grossesse, sauf si son administration est absolument nécessaire et que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Chez l'humain, la clindamycine traverse la barrière placentaire. Après l'administration de doses multiples, les concentrations dans le liquide amniotique correspondent à environ 30 % des concentrations dans le sang de la mère. La clindamycine est largement distribuée dans les tissus fœtaux, la plus forte concentration se trouvant dans le foie.

La formulation injectable de phosphate de clindamycine contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation peut traverser la barrière placentaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lors des études de reproduction effectuées chez le rat et la souris au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine allant de 20 à 600 mg/kg/jour, on n'a décelé ni diminution de la fertilité ni lésion fœtale dues à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle. On a observé des cas de fente palatine chez des fœtus d'une lignée particulière de souris, mais cette réaction n'a été observée chez aucune autre lignée de souris ni aucune autre espèce et pourrait donc constituer un effet spécifique à cette lignée. Des études de toxicité sur la fonction reproductrice effectuées chez le rat et le lapin au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine n'ont pas révélé de diminution de la fertilité ni de lésion fœtale dues à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle. Cependant, les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'être humain.

**Femmes qui allaitent :** On a signalé que la clindamycine était présente dans le lait maternel humain à une concentration comprise entre 0,7 et 3,8 mcg/mL après l'administration de doses allant de 150 mg par voie orale, à 600 mg par voie intraveineuse. Étant donné le risque d'effets indésirables pour le nourrisson allaité, la clindamycine ne devrait pas être administrée aux femmes qui allaitent.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

#### **Toxicité de l'alcool benzylique**

La solution pour injection Clindamycine injection SDZ contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Le « syndrome de halètement » (en anglais, *gaspings syndrome*) – qui se caractérise par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique et des mouvements respiratoires amples caractéristiques – a été signalé chez des nouveau-nés prématurés ou de faible poids à la

naissance. Il peut aussi se manifester par une détérioration progressive de l'état neurologique, des convulsions, une hémorragie intracrânienne, des anomalies hématologiques, des ruptures de l'épiderme, une insuffisance hépatique ou rénale, une hypotension, une bradycardie et un collapsus cardiovasculaire.

Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent normalement une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale de cet agent pouvant donner lieu à des manifestations de toxicité est inconnue. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie à détoxiquer la substance. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité.

Tout professionnel de la santé qui administre ce produit en concomitance avec d'autres médicaments qui contiennent de l'alcool benzylique doit tenir compte de l'apport quotidien global d'alcool benzylique provenant de toutes ces sources. Lorsque Clindamycine injection SDZ est administré à des enfants ou à des adolescents (16 ans ou moins), une surveillance adéquate du fonctionnement de leurs organes, systèmes et appareils est souhaitable.

#### **Gériatrie (> 60 ans) :**

L'expérience a démontré que la colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (de plus de 60 ans) ou affaiblies. Il faut surveiller étroitement ces patients en vue de déceler tout signe de diarrhée.

#### **Surveillance et essais de laboratoire**

En cas d'affection hépatique grave et de traitement prolongé, il convient de procéder périodiquement à une exploration des fonctions hépatique et rénale et à un hémogramme.

En cas d'association avec la primaquine, il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour déceler toute toxicité hématologique.

Pour réaliser un dosage sérique de la clindamycine (substance active), il faut utiliser un agent susceptible d'inhiber l'hydrolyse du phosphate de clindamycine *in vitro*.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les fréquences des effets indésirables pour les 3 présentations de clindamycine (capsules de clindamycine, granules de clindamycine pour solution orale et injection de clindamycine) proviennent des données cliniques présentées lors de la demande d'homologation originale et des données provenant de l'ensemble des patients admis aux essais cliniques (N = 1787).

Les effets indésirables du médicament pour lesquels un lien de causalité avec la clindamycine était établi et qui ont été signalés chez  $\geq 1$  % des patients sont présentés au tableau 1. Ils sont énumérés par systèmes et organes, selon la classification MedDRA.

**Tableau 1. Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par la clindamycine durant les essais cliniques initiaux**

Effet indésirable Système ou organe / Terme privilégié	clindamycine N <sup>bre</sup> total = 1787 <sup>1</sup> n (%)
<b>Appareil digestif</b> Diarrhée	26 (1,45)
<b>Examens</b> Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	66 (3,7)
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b> Éruption maculopapuleuse	21 (1,18)

<sup>1</sup>Capsules de chlorhydrate de clindamycine, n = 851; granules de chlorhydrate de clindamycine pour solution orale, n = 340; injection de chlorhydrate de clindamycine, n = 596

### **Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables moins fréquents qui avaient un lien de causalité avec la clindamycine et qui ont été signalés chez < 1 % des patients sont énumérés ci-dessous.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** Éosinophilie

**Troubles digestifs :** Nausées, douleur abdominale et vomissements

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** Irritation, douleur, et abcès locaux après l'injection IM

**Affections du système nerveux :** Dysgueusie

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Urticaire, érythème polymorphe et prurit

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Des effets indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise d'injection de clindamycine (capsules de clindamycine, granules de clindamycine pour solution orale et injection de clindamycine) et qui ont été signalés après la mise sur le marché du produit sont énumérés ci-dessous. Comme ces réactions ont été rapportées de façon volontaire par une population de taille inconnue, on ne peut faire d'estimation de leur fréquence.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** Agranulocytose, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie. Lors d'études associant la clindamycine et la primaquine, des cas de toxicité

hématologique grave (neutropénie ou anémie de grade III ou IV, nombre de plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L ou taux de méthémoglobine de 15 % ou plus) ont été signalés.

**Troubles cardiaques :** Des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration rapide du produit par voie intraveineuse ont été signalés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Troubles digestifs :** Colite et colite pseudomembraneuse. On a observé des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) qui peuvent se manifester par différents symptômes, allant d'une diarrhée aqueuse à une colite mortelle, et survenir pendant ou après le traitement antibiotique (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS). Des cas d'oesophagite et d'ulcère oesophagien associés aux présentations orales ont été signalés.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** Irritation au point d'injection et thrombophlébite. Ces réactions peuvent être réduites au minimum par l'injection IM profonde et en évitant la mise en place de cathéters intraveineux à demeure.

**Troubles hépatobiliaires :** Jaunisse

**Troubles du système immunitaire :** Éruptions cutanées généralisées de type morbilliforme d'intensité légère à modérée, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes, réactions anaphylactiques, hypersensibilité et toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité).

**Infections et infestations :** colite à *Clostridium difficile*

**Troubles de l'appareil locomoteur :** Polyarthrite

**Troubles rénaux et urinaires :** Dysfonctionnement rénal (mis en évidence par une azotémie, une oligurie et/ou une protéinurie).

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, dermatite bulleuse, dermatite vésiculobulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème angioneurotique.

**Troubles vasculaires :** Thrombophlébite après l'administration rapide du produit par voie intraveineuse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

La biotransformation de la clindamycine en son principal métabolite, le sulfoxyde de clindamycine, et en un métabolite de moindre importance, qui est un dérivé N-déméthylé, est catalysée principalement par la CYP3A4 et dans une moindre mesure par la CYP3A5. Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes sont susceptibles de diminuer la clairance de la clindamycine et les inducteurs, de l'augmenter. En présence d'inducteurs puissants de la CYP3A4, comme la rifampicine, il faut rechercher des signes de diminution de l'efficacité.

Les études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2E1 ni la CYP2D6 et qu'elle n'inhibe que modérément la CYP3A4. Par conséquent, le risque d'interactions d'importance clinique associé à l'administration concomitante de clindamycine et de médicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes est faible.

Il a été démontré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire et qu'elle pourrait inhiber les effets de l'érythromycine et des aminosides (voir tableau 2).

Dans une étude sur l'association clindamycine-primaquine, on a observé une toxicité hématologique importante; cela dit, on ignore si la clindamycine a contribué ou non à ces effets toxiques, et le cas échéant, dans quelle mesure (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour en savoir plus sur les autres interactions physico-chimiques possibles, veuillez consulter les renseignements sur la compatibilité et l'incompatibilité avec d'autres produits fournis à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

### Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau ci-dessous sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue.

**Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Curarisants (p. ex., atracurium, doxacurium, pancuronium, vécuronium)	E	On a montré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire.	La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de la clindamycine et d'un curarisant.
Aminosides	T	Selon les données disponibles, la clindamycine inhibe l'activité bactéricide des aminosides <i>in vitro</i> . On n'a pas démontré l'existence d'un tel antagonisme <i>in vivo</i> .	
Érythromycine	T	Les études <i>in vitro</i> ont mis en évidence un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. La clindamycine et l'érythromycine entrent en compétition pour le même site de liaison aux protéines bactériennes.	Comme cette situation risque d'avoir des conséquences cliniques importantes, il faut éviter d'administrer ces 2 médicaments en concomitance.
Inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	Risque de diminution de la clairance de la clindamycine	
Inducteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	Risque d'augmentation de la clairance de la clindamycine	Rechercher des signes de diminution de l'efficacité
Inducteurs puissants de la CYP3A4 comme la rifampicine	ÉC et étude clinique	La rifampicine semble abaisser considérablement la concentration sérique de clindamycine.	Il faut surveiller étroitement la concentration sérique et l'efficacité de la clindamycine. La clindamycine ne devrait

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			pas exercer d'effet cliniquement notable sur la concentration de rifampicine.

Légende : EC = étude de cas; T = théorique

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Il faut surveiller étroitement l'efficacité de la clindamycine chez les patients qui prennent ce médicament avec du millepertuis, car ce dernier est un inducteur de la CYP3A4.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

On n'a pas évalué si la clindamycine a des effets sur les résultats des épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de Clindamycine injection SDZ chez les patients atteints d'une maladie rénale. On considère qu'une réduction de la posologie de Clindamycine injection SDZ est inutile en général en cas de maladie hépatique.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (corrigée selon l'âge) sont normales.

La posologie et le mode d'administration doivent être établis en fonction de la gravité de l'infection, de l'état du patient et de la sensibilité des germes en cause.

Dans les cas d'infection par un streptocoque  $\beta$ -hémolytique, le traitement doit être administré pendant au moins 10 jours.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Adultes**

La posologie quotidienne habituelle de Clindamycine injection SDZ (phosphate de clindamycine) chez l'adulte pour le traitement des infections intra-abdominales, des infections pelviennes chez la femme et d'autres infections compliquées ou graves est de 2400 à 2700 mg, répartis en 2, 3 ou 4 doses égales. Des infections moins compliquées peuvent répondre à des doses inférieures, par exemple de 1200 à 1800 mg/jour, répartis en 3 ou 4 doses égales.

On a administré des doses allant jusqu'à 4800 mg/jour sans observer d'effet indésirable. On ne recommande pas d'injecter des doses unitaires de plus de 600 mg par voie IM.

### Infections pelviennes

Administrer Clindamycine injection SDZ à raison de 900 mg par voie IV toutes les 8 heures en association avec un antibiotique actif contre les germes aérobies Gram- en cause, par voie IV. Il faut poursuivre le traitement par voie IV pendant au moins 48 heures après une nette amélioration de l'état clinique de la patiente. Ensuite, il faut continuer le traitement par un médicament approprié par voie orale pour une durée totale de traitement allant de 10 à 14 jours.

### Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients atteints du sida :

Administrer Clindamycine injection SDZ à raison de 600 à 900 mg par voie IV toutes les 6 heures ou de 900 mg par voie IV toutes les 8 heures en association avec de la primaquine à la dose quotidienne orale de 15 à 30 mg. Comme solution de rechange, on peut administrer par voie orale une dose de 300 à 450 mg de chlorhydrate de clindamycine toutes les 6 heures en association avec de 15 à 30 mg de primaquine pendant une période de 21 jours. En cas d'apparition d'effets hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou de Clindamycine injection SDZ.

### Enfants âgés de plus de 1 mois (voie IM ou IV) :

De 20 à 40 mg/kg/jour répartis en 3 ou 4 doses égales. Les doses plus élevées doivent être administrées dans les cas d'infection plus graves.

### Nouveau-nés âgés de moins de 1 mois (voie IM ou IV) :

De 10 à 20 mg/kg/jour répartis en 3 ou 4 doses égales. La dose la plus faible peut s'avérer suffisante chez les prématurés de petit poids.

**Tableau 3 : Administration aux nouveau-nés par voie IM ou IV**

Poids	Âge	Posologie	Voie d'administration
< 2 kg	De 0 à 7 jours	5 mg/kg, toutes les 12 h	IV
< 2 kg	De 8 à 30 jours	5 mg/kg, toutes les 8 h	IV
≥ 2 kg	De 0 à 7 jours	5 mg/kg, toutes les 8 h	IV
≥ 2 kg	De 8 à 30 jours	5 mg/kg, toutes les 6 h	IV

**REMARQUE :** Il faut injecter Clindamycine injection SDZ avec prudence aux nouveau-nés âgés de moins de 30 jours. L'alcool benzylique contenu dans ce produit a été associé au « syndrome de halètement » qui est mortel chez les nouveau-nés. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

### Administration

Il est possible de réduire au minimum le risque d'irritation au point d'injection par l'injection IM profonde et en évitant la mise en place de cathéters intraveineux à demeure.

Il importe d'examiner tout produit parentéral avant de l'administrer, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur.

### **Voie intramusculaire**

Il ne faut pas diluer Clindamycine injection SDZ pour l'administrer par voie IM.

### **Voie intraveineuse**

Il faut diluer Clindamycine injection SDZ pour l'administrer par voie IV.

### **Dilution pour l'administration IV et débit de perfusion**

Clindamycine injection SDZ doit être dilué avant d'être administré par voie intraveineuse (voir Préparation pour l'administration intraveineuse pour obtenir la liste des solutions pour perfusion). La concentration dans le diluant pour perfusion ne doit pas dépasser 18 mg/mL. Le débit de la perfusion NE DOIT PAS DÉPASSER 30 mg PAR MINUTE, comme indiqué ci-dessous :

**Tableau 4 : Dilution et débit de perfusion**

<b>Dose (mg)</b>	<b>Diluant (mL)</b>	<b>Durée (minutes)</b>
300	50	10
600	50	20
900	100	30
1200	100	45

**Il est déconseillé d'administrer plus de 1200 mg en une seule perfusion de 1 heure.**

Toutefois, on peut administrer le médicament au moyen d'une seule perfusion rapide (dose d'attaque), suivie d'une perfusion IV continue, comme suit :

**Tableau 5 : Débits de perfusion en fonction de la concentration de clindamycine**

<b>Pour maintenir la concentration sérique de clindamycine</b>	<b>Débit de perfusion rapide</b>	<b>Débit de perfusion d'entretien</b>
Au-dessus de 4 mcg/mL	10 mg/min pendant 30 min.	0,75 mg/min.
Au-dessus de 5 mcg/mL	15 mg/min pendant 30 min.	1,00 mg/min.
Au-dessus de 6 mcg/mL	20 mg/min pendant 30 min.	1,25 mg/min.

### **Compatibilité avec d'autres produits**

Clindamycine injection SDZ est compatible pendant 24 heures lorsqu'on dilue 4 mL (600 mg) du produit dans 1000 mL d'une des solutions pour perfusion les plus fréquemment utilisées :

- chlorure de sodium pour injection
- dextrose à 5 % dans de l'eau

Le phosphate de clindamycine n'était pas stable lorsqu'on l'ajoutait à du dextrose à 5 % dans de l'eau avec des vitamines. **Bien que Clindamycine injection SDZ soit compatible avec le dextrose à 5 % dans de l'eau, on ne recommande pas de le mélanger à une solution pour perfusion contenant des vitamines du groupe B.**

On a montré que la clindamycine est compatible avec le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate d'amikacine. Toutefois, on a observé un précipité lorsque la clindamycine et la gentamicine sont aspirées sans dilution dans une même seringue pour être ensuite diluées. Il semble que ce précipité soit formé d'un complexe zinc-clindamycine dû au zinc contenu dans certains produits à base de gentamicine. La taille des particules de cette substance insoluble est très faible et celles-ci disparaissent lorsqu'on agite le mélange. Pour éviter ce problème, il ne faut pas mélanger la clindamycine avec du sulfate de gentamicine avant la dilution. Il faut diluer l'un des deux médicaments, agiter la solution et ensuite ajouter le deuxième antibiotique.

### **Incompatibilité avec d'autres produits**

Associés avec la clindamycine dans une solution pour perfusion, l'ampicilline, la phénytoïne sodique, les barbituriques, l'aminophylline, le gluconate de calcium, le sulfate de magnésium, la ceftriaxone sodique et la ciprofloxacine sont chacun physiquement incompatibles avec le phosphate de clindamycine.

### **Dose oubliée :**

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante, auquel cas il ne faut pas doubler cette dernière pour compenser la dose oubliée.

## **SURDOSAGE**

Les cas de surdosage par le phosphate de clindamycine sont très rares. La majorité des cas signalés concernaient des nourrissons et de jeunes enfants âgés de 1 journée à 3 ans. Dans ce groupe d'âge, des doses pouvant atteindre 2,4 g ont été administrées en 36 heures par voie intraveineuse sans que l'on observe d'effets indésirables. Des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration rapide du produit par voie intraveineuse ont été signalés. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sang. On ne connaît aucun antidote spécifique. La demi-vie d'élimination de la clindamycine est d'environ 3 heures chez l'adulte et 2,5 heures chez l'enfant.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Après son administration par voie parentérale, le phosphate de clindamycine, biologiquement inactif, est rapidement hydrolysé dans le plasma pour être transformé en clindamycine active. La clindamycine exerce son effet antibactérien en se liant à la sous-unité ribosomale 50 S des

bactéries sensibles, ce qui entraîne une réduction de la vitesse de synthèse des acides nucléiques et une interruption de la synthèse protéique.

La clindamycine est essentiellement bactériostatique, mais elle peut également s'avérer bactéricide à forte concentration. Le mode d'action de la clindamycine administrée en association avec la primaquine pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* n'est pas connu (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Pharmacodynamie**

(Voir MICROBIOLOGIE)

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** L'état d'équilibre est atteint à la troisième dose. Après une injection de phosphate de clindamycine par voie intramusculaire, la clindamycine atteint sa concentration sérique maximale en l'espace de 3 heures chez l'adulte et de 1 heure chez l'enfant. La clindamycine atteint immédiatement sa concentration sérique maximale à l'issue d'une perfusion intraveineuse de phosphate de clindamycine de courte durée (10 à 45 minutes).

**Distribution :** La clindamycine se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Sa liaison aux protéines plasmatiques est fonction de sa concentration (de 60 à 94 % aux concentrations thérapeutiques).

La clindamycine se répartit dans les divers liquides et tissus de l'organisme, y compris dans le tissu osseux, la synovie, la bile et le liquide pleural. On n'observe pas de concentrations élevées de clindamycine dans le liquide céphalorachidien, même en présence d'une inflammation des méninges. La clindamycine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique, même en présence d'une inflammation des méninges. La clindamycine traverse rapidement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Le tableau 6 présente les concentrations de clindamycine base mesurées dans les tissus et les liquides corporels d'adultes ayant subi une intervention chirurgicale après l'administration de phosphate de clindamycine.

**Tableau 6 : Concentrations de clindamycine dans les tissus et les liquides**

<b>Échantillon</b>	<b>Posologie du phosphate de clindamycine</b>	<b>Concentration dans le tissu ou le liquide</b>
Os	300 mg IM toutes les 8 heures	6,4 mcg/g
Os	600 mg IM toutes les 8 heures	1,44 mcg/g
Os	600 mg IV toutes les 8 heures	0,75 mcg/g
Moelle osseuse	600 mg IM toutes les 8 heures	10,83 mcg/g
Bile	300 mg IV toutes les 6 heures	2,70 mcg/g
Synovie	300 mg IM toutes les 8 heures	4,87 mcg/mL
Synovie	150 mg IM toutes les 12 heures	15,6 mcg/mL
Liquide pleural	450 mg IV toutes les 8 heures	3,65 mcg/mL

**Tableau 7 : Concentrations sériques maximales moyennes après l'administration de phosphate de clindamycine**

Posologie du phosphate de clindamycine	Clindamycine (mcg/mL)	Phosphate de clindamycine (mcg/mL)
<b>Homme adulte en bonne santé (état d'équilibre)</b>		
300 mg, IV, en 10 min toutes les 8 heures	7	15
600 mg, IV, en 20 min toutes les 8 heures	10	23
900 mg, IV, en 30 min toutes les 12 heures	11	29
1200 mg, IV, en 45 min toutes les 12 heures	14	49
300 mg, IM, toutes les 8 heures	6	3
600 mg, IM, toutes les 12 heures *	9	3
<b>Enfant (première dose)*</b>		
5-7 mg/kg, IV, en 1 heure	10	
3-5 mg/kg, IM	4	
5-7 mg/kg, IM	8	

\* Les données concernant ce groupe proviennent de patients traités pour une infection.

**Metabolisme :** Selon des études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques et intestinaux humains, la biotransformation de la clindamycine est catalysée principalement par la CYP3A4, et dans une moindre mesure par la CYP3A5, et aboutit à la formation du sulfoxyde de clindamycine et d'un métabolite de moindre importance, qui est un dérivé N-déméthylé.

**Excrétion :** Environ 10 % de la clindamycine active sur le plan microbiologique sont excrétés dans l'urine et 4 %, dans les fèces. Le reste du produit est excrété sous forme de métabolites biologiquement inactifs.

Le phosphate de clindamycine est rapidement éliminé du sérum : chez l'adulte, sa demi-vie d'élimination moyenne est de 6 minutes après administration par voie IM ou IV. La demi-vie d'élimination de la clindamycine est d'environ 3 heures chez l'adulte et 2,5 heures chez l'enfant.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** Des études de pharmacocinétique sur la clindamycine n'ont pas révélé de différences d'importance clinique entre les sujets jeunes et les sujets plus âgés ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (corrigée selon l'âge) après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (corrigée selon l'âge) sont normales.

**Insuffisance hépatique :** Chez 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique, la demi-vie moyenne d'élimination a été de 4,5 heures (min.-max. : 4,2-7,0 heures) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Insuffisance rénale :** Chez 4 patients souffrant d'insuffisance rénale, la demi-vie moyenne d'élimination a été de 3,0 heures (min.-max. : 1,7-5,6 heures) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver Clindamycine injection SDZ à une température ambiante stable (entre 15 et 25 °C). Lorsque la solution est diluée suivant les recommandations, Clindamycine injection SDZ est compatible avec d'autres produits pendant 24 heures.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque mL de Clindamycine injection SDZ un dilué contient le phosphate de clindamycine équivalent à 150 mg de clindamycine base, alcool benzylique 9 mg comme agent de conservation, édétate disodique 0,5 mg, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

Clindamycine injection SDZ est disponible en ampoules de 2 mL et de 4 mL, boîtes de 10, et en fioles de 6 mL, boîtes de 10.

Jeter toute portion inutilisée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

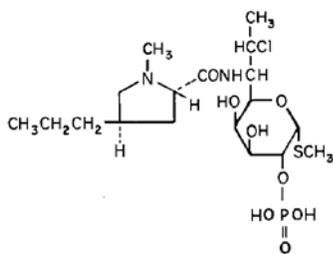
#### Substance pharmaceutique

- Nom propre : Phosphate de clindamycine
- Nom chimique :
- 1) 2-(dihydrogénophosphate) du (2*S-trans*)-7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-[[1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidiny]carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside de méthyle
  - 2) 2-(dihydrogénophosphate) du 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(*trans*-1-méthyl-4-propyl-L-prolinamido)-1-thio-L-*thréo*-  $\alpha$ -D-galactooctopyranoside de méthyle
  - 3) 2-(dihydrogénophosphate) de la (7*S*)-7-chloro-7-déoxylincomycine

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS,

Poids moléculaire : 505 g/mol

Formule développée :



Description :

Le phosphate de clindamycine est un ester hydrosoluble de la clindamycine et de l'acide phosphorique. Il se présente sous la forme d'une poudre hygroscopique cristalline blanche ou blanchâtre, inodore ou presque inodore. Son pH est de 3,5 à 4,5 et son point de fusion et de décomposition est d'environ 175 °C. Son coefficient de partage est de 0,03.

## ESSAIS CLINIQUES

Les indications du phosphate de clindamycine ont été approuvées sur la base des essais cliniques qui ont été menés sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Absorption et excrétion chez le volontaire en bonne santé

Le phosphate de clindamycine est essentiellement inactif sous forme d'ester phosphate. Il faut une hydrolyse chimique ou enzymatique du phosphate de clindamycine pour obtenir une activité antibiotique de la clindamycine base. Lorsqu'on en fait le dosage sur du sérum humain commercial, la clindamycine à la concentration de 1 mcg/mL de clindamycine sous forme de base libre est liée aux protéines à raison de 92,8 %.

Voie intramusculaire : Les concentrations sériques et l'excrétion urinaire de la clindamycine et du phosphate de clindamycine ont été mesurées après administration d'une dose unique de 300 mg (2 mL) d'équivalent base de phosphate de clindamycine et après administration de plusieurs doses (300 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours). Les résultats sont présentés au Tableau 8.

**Tableau 8 : Concentrations sériques moyennes (mcg/mL) de clindamycine libre et de phosphate de clindamycine après l'administration par voie IM de la 1<sup>re</sup> et de la 43<sup>e</sup> dose de 300 mg (2 mL) de phosphate de clindamycine**

	Heures après l'injection								
	1 <sup>re</sup> injection							43 <sup>e</sup> injection	
	0,5	1	1,5	2	3	4	7,5	0	7,5
Clindamycine libre	2,05	3,16	3,66	3,88	3,89	3,56	1,94	2,85	2,67
Phosphate de Clindamycine	2,40	1,99	1,75	1,33	0,86	0,59	0,03	0,04	0,06

La demi-vie apparente du phosphate de clindamycine est de 3,5 à 4,5 heures. On a estimé que la biodisponibilité de la clindamycine administrée sous forme de phosphate était supérieure à 75 %, si on se fie à la mesure de la bioactivité de la clindamycine libre excrétée par voie urinaire (de 0 à 12 heures). On n'a pas mis en évidence d'accumulation du produit, ni d'induction enzymatique, au cours des études sur des doses multiples (300 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours).

Voie intraveineuse : La détermination des concentrations sériques de la clindamycine et du phosphate de clindamycine après perfusion intraveineuse de 300 à 1200 mg d'équivalent de base libre de phosphate de clindamycine a indiqué que les concentrations de la clindamycine libre et du phosphate de clindamycine intact étaient à peu près équivalentes pendant la perfusion rapide (voir le Tableau 8). La demi-vie moyenne de la clindamycine libre administrée par perfusion

intraveineuse est de 2,28 heures pour une dose de 300 mg, de 2,94 heures pour 600 mg, de 3,27 heures pour 900 mg et de 3,07 heures pour 1200 mg.

Pendant la perfusion d'entretien, la clindamycine libre (de 3,6 à 6,9 mcg/mL) représentait le métabolite prédominant dans la circulation. Pendant toute la période de perfusion (de 0 à 8 heures), la clindamycine et le phosphate de clindamycine étaient excrétés dans l'urine en quantités allant jusqu'à 12,3 % et 5,1 % respectivement de la dose de phosphate de clindamycine administrée. Il n'y avait aucun signe suggérant que la capacité d'excréter la clindamycine dans l'urine ait été dépassée à ces doses.

**Tableau 9 : Concentrations sériques moyennes (mcg/mL) de clindamycine libre et de phosphate de clindamycine après la perfusion intraveineuse de 300, 600, 900 et 1200 mg de phosphate de clindamycine**

Dose et débit de perfusion		Temps écoulé après le début de la perfusion (heures)				
		A*	B*	1,5	4	12
300 mg en 10 minutes	clindamycine libre	5,40	4,36	3,49	1,66	0
	Phosphate de clindamycine	14,66	2,35	0,43	0,13	-
600 mg en 20 minutes	clindamycine libre	8,42	6,70	5,88	3,04	0,62
	Phosphate de clindamycine	26,98	2,24	0,58	0,28	0,02
900 mg en 30 minutes	clindamycine libre	10,37	8,02	7,10	4,18	1,08
	Phosphate de clindamycine	31,20	3,18	1,29	0,25	0
1200 mg en 45 minutes	clindamycine libre	13,11	15,87	10,37	5,90	1,16
	Phosphate de clindamycine	43,98	49,11	4,07	0,43	0

*	Temps A	Temps B
300 mg	0,17 h	0,5 h
600 mg	0,33 h	0,75 h
900 mg	0,5 h	0,75 h
1200 mg	0,5 h	0,75 h

#### **Absorption et excrétion chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale**

On a administré 300 mg de phosphate de clindamycine en une seule perfusion de 30 minutes à 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique et à 4 patients souffrant d'insuffisance rénale. Les résultats de ces études sont récapitulés aux Tableaux 10, 11, 12 et 13.

**Tableau 10 : Analyse de la fonction hépatique chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique**

Numéro du patient	Bilirubine sérique totale	ASAT (unités K)	ALAT (unités K)	Phosphatase alcaline	LDH
1	7,0	150	-	150	180
2	6,6	155	74	110	-
3	8,0	35	-	50	100

Numéro du patient	Bilirubine sérique totale	ASAT (unités K)	ALAT (unités K)	Phosphatase alcaline	LDH
4	1,6	135	-	235	-
5	> 10	2200	-	130	340
6	> 10	240	-	185	160

**Tableau 11 : Concentrations sériques de clindamycine libre (mcg/mL) chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique, après la perfusion de 300 mg de phosphate de clindamycine en 30 minutes**

Numéro du patient	Temps écoulé après le début de la perfusion (heures)						Demi-vie d'élimination (heures)
	0,5	1,5	3	6	12	24	
1	7,19	3,61	3,36	1,96	0,74	-	4,9
2	11,60	6,32	5,25	4,04	2,23	1,30	7,0
3	8,68	7,16	5,15	3,68	1,25	0,88	4,4
4	17,75	8,60	6,08	2,77	0,83	0,0	4,8
5	8,42	4,93	3,84	2,49	0,75	0,45	4,2
6	9,51	4,63	3,38	2,66	1,31	0,0	5,8

**Tableau 12 : Analyse de la fonction rénale chez des patients souffrant d'insuffisance rénale**

Numéro du patient	Azote uréique sérique	Créatinine sérique	Albuminurie	Glycosurie
1	87	3,4	2+	3+
2	73	3,2	2+	trace
3	78	6,4	4+	0
4	59	1,4	0	0

**Tableau 13 : Concentrations sériques de clindamycine libre (mcg/mL) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, après la perfusion de 300 mg de phosphate de clindamycine en 30 minutes**

Numéro du patient	Temps écoulé après le début de la perfusion (heures)						Demi-vie d'élimination (heures)
	0,5	1,5	3	6	12	24	
1	12,07	7,35	5,26	2,30	1,08	0,0	3,0
2	12,00	4,15	3,36	1,90	0,66	0,42	3,6
3	15,25	10,63	7,52	5,80	-	1,41	5,6
4	11,26	7,29	3,39	1,60	0,0	0,0	1,7

Le phosphate de clindamycine, qui est inactif, est transformé en une substance active, la clindamycine. La concentration sérique maximale de clindamycine atteint son maximum à l'issue d'une perfusion intraveineuse de phosphate de clindamycine de courte durée.

Après une injection de phosphate de clindamycine par voie intramusculaire la clindamycine (substance active) atteint sa concentration maximale en l'espace de 3 heures chez l'adulte et de 1 heure chez l'enfant. Il est possible de construire les courbes des concentrations sériques de clindamycine présentées dans le tableau 14 en utilisant les demi-vies d'élimination de ce médicament (voir Excrétion).

**Tableau 14 : Concentrations sériques maximales et minimales moyennes de clindamycine (substance active) après l'administration de phosphate de clindamycine**

Schéma posologique	Concentration Maximale mcg/mL	Concentration Minimale mcg/mL
<b>Homme adulte en bonne santé (état d'équilibre)</b>		
600 mg IV en 30 min toutes les 6 heures	10,9	2,0
600 mg IV en 30 min toutes les 8 heures	10,8	1,1
900 mg IV en 30 min toutes les 8 heures	14,1	1,7
600 mg IM toutes les 12 heures*	9	
<b>Patients paediatrics (1<sup>ère</sup> dose)*</b>		
5-7 mg/kg IV en 1 heure	10	
5-7 mg/kg IM	8	
3-5 mg/kg IM	4	

\* Les données concernant ce groupe proviennent de patients traités pour une infection.

Il est possible de maintenir une concentration sérique de clindamycine supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) mesurée *in vitro* contre la plupart des microorganismes énumérés dans les indications en administrant du phosphate de clindamycine toutes les 8 à 12 heures aux adultes et toutes les 6 à 8 heures aux enfants ou en injectant ce médicament par perfusion intraveineuse continue. L'état d'équilibre est atteint à la troisième dose.

**Excrétion :** La demi-vie moyenne d'élimination chez un homme en bonne santé recevant 300 mg de phosphate de clindamycine en une perfusion de 10 minutes a été de 2,5 heures. Chez les 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique, la demi-vie moyenne d'élimination a été de 4,5 heures; elle a été de 3 heures chez ceux qui souffraient d'insuffisance rénale.

## MICROBIOLOGIE

Le phosphate de clindamycine est inactif *in vitro*, mais il est rapidement converti *in vivo* en clindamycine active contre les bactéries.

Afin d'évaluer l'importance de l'activité antibiotique *in vitro* contre diverses espèces bactériennes, il faut comparer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'organisme à des critères définis

d'interprétation de la sensibilité pour l'antibiotique. Le tableau 15 présente les critères de la CMI du NCCLS actuellement établis pour la clindamycine (1990).

**Tableau 15 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine**

Agent pathogène	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
Esp de <i>Staphylococcus</i>	S ≤ 0,5	I 1-2	R ≥ 4	S ≥ 21	I 15-20	R ≤ 14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> et autres esp. de <i>Streptococcus</i>	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 19	16-18	≤ 15
Bactéries anaérobies	≤ 2	4	≥ 8	S. o.	S. o.	S. o.

S. o. : sans objet; S : sensible; R : résistant; I : intermédiaire

On a utilisé la CMI<sub>90</sub> rapportée pour la clindamycine (c'est-à-dire la concentration de clindamycine inhibant 90 % des isolats examinés) comme la mesure la plus descriptive de l'activité de la clindamycine. Lorsque les données de plusieurs études sont résumées, on a calculé la valeur moyenne pondérée de la CMI<sub>90</sub> pour tenir compte des différences dans le nombre de souches dans chaque étude.

La sensibilité *in vitro* des isolats cliniques à la clindamycine est présentée dans les tableaux suivants : le tableau 16 pour les bactéries aérobies Gram<sup>+</sup>, le tableau 17 pour les bactéries aérobies Gram<sup>-</sup>, le tableau 18 pour les bactéries anaérobies Gram<sup>+</sup>, le tableau 19 pour les bactéries anaérobies Gram<sup>-</sup> et le tableau 20 pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*).

**Tableau 16 : Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram<sup>+</sup><sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Bacillus cereus</i>	46	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	192	0,1	0,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	218	1-8	2,22
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	286	0,12-2	0,50
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	57	0,12 – 0,25	0,16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	59	≤ 0,06 – 0,50	0,15
<i>Streptococcus bovis</i>	22	0,04	0,04
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline)	660	0,03-0,25	0,23
<i>Streptococcus pyogenes</i>	141	0,13-0,25	0,08
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe B	38	≤ 0,12-0,25	0,15
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe C	30	≤ 0,12 – 0,50	0,22
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe G	34	0,06-0,50	0,31
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe viridans (sensibles à la pénicilline)	67	≤ 0,06-1,6	0,53

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N, nombre total d'isolats

- <sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées  
<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

**Tableau 17 : Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram<sup>-a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i>	449	0,39-8	1,7
<i>Campylobacter fetus</i>	41	1 – 1,6	1,2
<i>Campylobacter coli</i>	31	0,50	0,50
<i>Gardnerella vaginalis</i>	156	≤ 0,06 – 0,39	0,3
<i>Helicobacter pylori</i>	47	2-3,1	2,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (non producteur β--lactamase)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (producteur β--lactamase)	54	2	2

- <sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.  
<sup>b</sup> N, nombre total d'isolats  
<sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées  
<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

**Tableau 18 : Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram<sup>+a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
Esp. d' <i>Actinomyces</i>	38	0,50 - 1	0,8
<i>Clostridium botulinum</i>	224	4	4
<i>Clostridium difficile</i>	191	4->256	57,7
<i>Clostridium novyi</i>	18	2	2
<i>Clostridium perfringens</i>	386	0,25-8	3,4
<i>Clostridium ramosum</i>	98	4-12,5	8,3
Esp. d' <i>Eubacterium</i>	45	0,4-2	1,1
Esp. de <i>Lactobacillus</i>	88	0,50 - 1	0,8
<i>Peptostreptococcus anaerobes</i>	283	0,25 – 0,50	0,4
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	268	0,25 - 2	1,5
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	90	2	2
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	87	0,12 - 4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Coques anaérobies Gram <sup>+</sup>	247	0,5 - 1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10 – 0,25	0,2
Esp. de <i>Propionibacterium</i>	71	0,12 – 0,20	0,16

- <sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.  
<sup>b</sup> N, nombre total d'isolats  
<sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées  
<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

**Tableau 19 : Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram<sup>-a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	4284	0,5-8	2,45
<i>Bacteroides fragilis</i>	2002	≤ 0,20 - 4	2,22
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	224	≤ 0,03-0,50	0,07
Esp. de <i>Bacteroides</i>	141	≤ 0,06 – 0,50	0,31
<i>Bacteroides bivius</i>	155	≤ 0,03 - ≤ 0,05	≤ 0,11
<i>Bacteroides disiens</i>	33	≤ 0,03 - ≤ 0,06	≤ 0,05
Esp. de <i>Fusobacterium</i>	330	≤ 0,10 - 2	0,85
<i>Mobiluncus mulieris</i>	10	0,06	0,06
<i>Mobiluncus curtisii</i>	12	0,12	0,12
Esp. de <i>Veillonella</i>	38	0,06 – 0,25	0,20

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N, nombre total d'isolats

<sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

La clindamycine s'est montrée active *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis* et les espèces de *Mycoplasma* (voir le tableau 20). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI<sub>90</sub> de la clindamycine est atteinte à 2,3 mcg/mL; on a aussi montré l'existence d'une synergie *in vitro* avec la gentamicine.

**Tableau 20 : Activité *in vitro* de la clindamycine contre les espèces de *Chlamydia* et les espèces de *Mycoplasma* <sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	84	0,5 – 5,9	2,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	106	0,25 – 0,8	0,58
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9	4	4

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N, nombre total d'isolats

<sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

L'activité *in vitro* de la clindamycine en association avec la primaquine n'a pas été établie.

L'apparition d'une résistance à la clindamycine chez les staphylocoques est lente, par degrés, plutôt que rapide et semblable à la résistance à la streptomycine. La clindamycine, comme la lincomycine, participe au phénomène de résistance croisée dissociée avec l'érythromycine. La clindamycine ne s'accompagne d'aucune résistance croisée avec la pénicilline, l'ampicilline, la tétracycline ou la streptomycine. Elle produit cependant une résistance croisée avec la lincomycine.

L'apparition d'une résistance à la clindamycine peut faire intervenir plusieurs mécanismes. La résistance ne semble pas causée par une diminution du captage du médicament, mais plutôt, en

général, par des altérations au site bactérien cible (sous-unité 50S des ribosomes) du médicament. La résistance peut résulter soit d'altérations dans une protéine ribosomale au site récepteur, soit d'un changement dans l'ARN ribosomal 23S par méthylation de l'adénine. De rares isolats de staphylocoques et certains isolats vétérinaires de streptocoques peuvent produire une inactivation enzymatique de la clindamycine par adénylation. On a signalé, en 1979, une résistance transférable à médiation plasmidique à la clindamycine (et à l'érythromycine) chez *B. fragilis*. Malgré les multiples mécanismes de production de résistance qui existent, la fréquence de résistance à la clindamycine est demeurée relativement faible dans le groupe *B. fragilis* (moyenne de 5,3 % de 1970 à 1987 chez plus de 7600 isolats). La sensibilité des isolats à la clindamycine doit être évaluée par des déterminations individuelles de la CMI.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la DL<sub>50</sub> sont présentés au Tableau 21 :

**Tableau 21 : Résultats des études sur la DL<sub>50</sub>**

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris adulte	IP	1145
Souris adulte	IV	855
Rat adulte	SC	>2000
Rat adulte	PO	1832
Rat nouveau-né	SC	179

Les Tableaux 22 et 23 présentent une récapitulation des études de toxicité et de tératologie. Le Tableau 24 présente une récapitulation des études chez l'humain.

### Reproduction et tératologie chez le rat et le lapin

Des études de toxicité sur la fonction reproductrice effectuées chez le rat et le lapin au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine n'ont pas révélé de diminution de la fertilité ni de lésion fœtale dues à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle.

Au cours des études sur le développement effectuées chez le rat (voie orale) et chez le rat et le lapin (voie sous-cutanée), des effets toxiques sur le développement embryo-foetal ont été observés uniquement aux doses ayant causé une toxicité maternelle.

### Mutagénicité

Ni le test d'Ames (*Salmonella*/test sur microsomes), ni le test sur micronoyaux n'ont mis en évidence de pouvoir mutagène du phosphate de clindamycine.

### Pouvoir carcinogène

Aucune étude de longue durée visant à évaluer le pouvoir carcinogène de la clindamycine n'a été effectuée chez l'animal.

**Tableau 22: ÉTUDES DE TOXICITÉ**

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Posologie mg/kg/j	Durée	Conclusions
Tolérance	Lapin N = 3	IM	100, 200, 300	Dose unique	Irritation locale légère ou modérée
Tolérance	Rat N = 10	SC	120	6 jours	Signes locaux chez la plupart des rats de ruptures multiples de l'épiderme au point d'injection avec formation de croûte. Absence de signe d'effet systémique du médicament à l'autopsie. Le poids des organes n'était pas sensiblement différent de celui des animaux témoins; de même, on n'a noté aucune anomalie hématologique significative chez les animaux traités
Tolérance	Chien N = 3	IM	60	6 jours	Les chiens ont bien toléré ces posologies. Les taux de transaminases sériques étaient élevés à la fin de l'étude, avec une augmentation du taux d'ASAT précédant celle du taux d'ALAT, ce qui semble indiquer que ces modifications avaient leur source dans les muscles dans lesquels on effectuait les injections. On n'a observé aucune autre modification d'origine médicamenteuse des hémogrammes, ni des analyses chimiques du sang ou de l'urine à la fin de l'étude. À l'examen macroscopique, les modifications étaient limitées aux points d'injection, avec des signes de légers oedèmes et hémorragies.
Toxicité subaiguë	Rat N = 10	SC	30, 60, 90	1 mois	On n'a pas observé d'effet systémique attribuable au médicament. On a noté des modifications locales de type inflammatoire pour les 3 posologies, avec des nécroses en foyer des tissus sous-cutanés et de l'épiderme les recouvrant chez les animaux recevant les posologies de 60 et de 90 mg/kg.
Toxicité subaiguë	Chien N = 9	IM	30, 60, 90	1 mois	Dans cette étude, le phosphate de clindamycine s'est révélé légèrement ou modérément irritant. On a noté des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT chez ces chiens, ce qui a été attribué à des lésions musculaires dues aux injections. Les autres analyses sanguines et des fonctions hépatiques étaient normales. On a noté une légère augmentation du poids du foie, liée à la dose, en pourcentage du poids corporel, mais sans modification morphologique de l'organe.
Toxicité subaiguë	Chien N = 8	IV	60, 120	1 mois	Aucun animal n'a présenté d'effet associé au médicament pendant les administrations par voie intraveineuse, ni après leur arrêt. En particulier, on n'a noté aucun cas d'hémolyse associée au médicament, ni de modification macroscopique ou microscopique des veines céphaliques.

**Tableau 23 : ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE**

Espèce	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Durée	Conclusions
Rat	SC	0, 100, 180	Gestation jours 6 à 15	Non tératogène
Souris	SC 2 souches	100, 180	Gestation jours 6 à 15	Faible fréquence de fente palatine pour une souche dans l'expérience initiale, de sorte que l'étude a été refaite 2 fois sans que cela n'ait révélé d'anomalie. L'étude sur la deuxième souche de souris s'est terminée avec des observations dans les limites de la normale.
Rat	PO	100, 300		On n'a pas noté d'effet biologique significatif sur les paramètres sexuels étudiés. Les ratons des femelles traitées présentaient un poids légèrement plus faible à la naissance et au moment du sevrage, mais la survie postnatale n'a pas été affectée par cette légère diminution du poids. On n'a noté aucune anomalie morphologique significative chez les ratons morts à la naissance ou avant le sevrage, ni chez ceux qui ont été sacrifiés au moment du sevrage.

**Tableau 24 : ÉTUDES DE TOLÉRANCE CHEZ L'HUMAIN**

N	Voie d'administration	Posologie	Durée	Conclusions					
8	IM	300 mg de phosphate de clindamycine	Dose unique	Sur le plan subjectif, 1 patient s'est plaint de douleurs légères, 4, de douleurs modérées et 2, de fortes douleurs qui ne sont pas survenues immédiatement, mais qui ont atteint leur maximum au bout de 10 à 30 minutes après l'injection et qui ont persisté, à une légère intensité, pendant 30 à 60 minutes. Tous les résultats des examens de laboratoire étaient normaux.					
8	IM	600 mg de phosphate de clindamycine	Dose unique	Seulement 3 patients ont présenté une douleur modérée de courte durée 30 minutes après l'injection.					
24	IM	Groupe 1 (8 patients) : 300 mg de phosphate de clindamycine	Toutes les 8 heures (total de 43 injections)	Un volontaire de chacun des groupes, phosphate de clindamycine et Lincocin, a dû interrompre l'étude après la 41 <sup>e</sup> injection à la suite d'une intolérance locale. Un volontaire du groupe chlorure de sodium a dû interrompre le traitement au 5 <sup>e</sup> jour (après 15 injections) à la suite de douleurs intenses lors des injections. Trois volontaires du groupe Lincocin ont dû être retirés de l'étude au 8 <sup>e</sup> jour (après 24 injections); dans un cas, la raison était une gêne locale et une suspicion de maladie virale; dans un autre cas, il s'agissait d'une éruption cutanée et le troisième a présenté des céphalées et des acouphènes. En général, le phosphate de clindamycine était aussi bien toléré que Lincocin dans ces petits groupes. On n'a observé aucun cas de nécrose. Les douleurs, la sensibilité, l'enflure et l'induration étaient en général légères. Deux volontaires traités par le phosphate de clindamycine ont présenté des selles légèrement liquides pendant 2 à 10 jours au cours du traitement. Les examens audiométriques n'ont mis en évidence aucune modification par rapport à l'examen précédant le traitement. Les examens de laboratoire n'ont révélé aucun signe de toxicité du médicament. On a observé une augmentation notable de la créatinine phosphokinase dans les groupes phosphate de clindamycine et Lincocin. Le taux d'ASAT s'est également élevé au-dessus de la normale dans le groupe clindamycine, mais pas dans le groupe Lincocin. Le taux d'ALAT est resté dans les limites de la normale dans tous les groupes. Ces modifications correspondent à l'effet d'une irritation musculaire et n'ont pas été attribuées à une lésion hépatique.					
		Groupe 2 (8 patients) : 2 mL de chlorure de sodium pour injection, USP							
		Groupe 3 (8 patients) : 600 mg de Lincocin, solution stérile							
20	IV	Schéma posologique				5 jours	Les observations relatives à la tolérance comprenaient la tension artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la surveillance électrocardiographique sur la dérivation II avant chaque perfusion, toutes les 5 minutes pendant la perfusion et à la fin de celle-ci. Un tracé électrocardiographique à 12 dérivations était effectué avant le traitement, puis après la 12 <sup>e</sup> perfusion. On a pratiqué des audiogrammes avant le traitement, puis 48 heures plus tard et enfin 90 jours après la 12 <sup>e</sup> perfusion. Pendant chaque perfusion, les patients étaient sous surveillance étroite pour que l'on puisse détecter des signes d'intolérance locale. Avant les 1 <sup>re</sup> , 5 <sup>e</sup> et 9 <sup>e</sup> perfusions et 4 heures après la 12 <sup>e</sup> perfusion, on a prélevé des échantillons de sang et d'urine pour analyses de laboratoire : hémogramme complet; analyses d'urine complètes; aspartate aminotransférase (ASAT), phosphatase alcaline sérique; créatinine sérique; bilirubine totale directe et indirecte; bilirubinurie; et haptoglobine sérique. Aucune des données relatives à la tolérance n'a indiqué un quelconque effet indésirable cliniquement significatif des perfusions intraveineuses de phosphate de clindamycine.		
		Numéro du sujet	Groupe de traitement	Dose (mg)	Schéma de perfusion			Débit de perfusion	Dose quotidienne totale (mg)
		1-6	A	300	4 doses 2 FPJ 4 doses 3 FPJ 4 doses 4 FPJ			30 mg/min pendant 10 min	600 900 1200
		7-12	B	600*	4 doses 2 FPJ 4 doses 3 FPJ 4 doses 4 FPJ			30 mg/min pendant 20 min	1200 1800 2400
		13-16	C	900	4 doses 2 FPJ 4 doses 3 FPJ 4 doses 4 FPJ			30 mg/min pendant 30 min	1800 2700 3600
		17-20	D	1200	4 doses 2 FPJ 4 doses 3 FPJ 4 doses 4 FPJ			26,7 mg/min pendant 45 min	2400 3600 4800

\* Les sujets 7 et 8 ont reçu 1200 mg en 20 minutes lors de la première perfusion.

## RÉFÉRENCES

1. Bartlett JG, Onderdonk, AB, Cisneros, RL. Clindamycin-Associated Colitis in Hamsters: Protection with Vancomycin. *Gastroenterology* 1977; 73: 772-76.
2. Bartlett JG, Chang T, Onderdonk, AB. Comparison of Five Regimens for Treatment of Experimental Clindamycin-Associated Colitis. *J Infect Dis* 1978; 138: 81-86.
3. Bartlett JG, Chang T, Taylor NS, Onderdonk, AB. Colitis Induced by *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 370-78.
4. Bartlett JG, Miao PVW, Gorbach SL. Empiric treatment with clindamycin and gentamicin of suspected sepsis due to anaerobic and aerobic bacteria. *J Infec Dis* 1977; 135 (Suppl): S80-5.
5. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fass RJ, Finkelstein D, Akil B, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Inf Dis* 1994;18:905-13.
6. Browne RA, Fekety R, Silva J, Boyd DI, Work CO, Abrams GD. The Protective Effect of Vancomycin on Clindamycin-Induced Colitis in Hamsters. *Johns Hopkins Medical Journal* 1977; 141: 183-92.
7. Burdon DW, Brown JD, George RH, Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Pseudo-membranous Colitis Caused by Clostridia. (Letter) *N Eng J Med* 1978; 299:48.
8. Burdon DW, Brown JD, Young DJ, Arabi Y, Shinagawa N, Alexander-Williams J, et al. Antibiotic Susceptibility of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 307-10.
9. Carlisle HN, Saslaw S. Therapy of staphylococcal infections in monkeys. VI. Comparison of clindamycin, erythromycin, and methicillin, *Applied Microbiology* 1971 March; 21: 440-46
10. Fass RJ, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy. *Am J Med Sci* 1972; 263 (5): 369-82.
11. Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, Keeney RE, Shackelford PG. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics* 1975; 55 (2): 213-23.
12. Fekety R. Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Colitis. *Microbiology - American Society for Microbiology, Washington, D.C.* 1979: 276-79.
13. George WL, Kirby BD, Sutter VL, Finegold SM. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium difficile*. *Microbiology - American Society for Microbiology, Washington, D.C.* 1979; 267-71.
14. Gordon RC, Regamey C, Kirby WMM: Serum protein binding of erythromycin, lincomycin, and clindamycin. *J Pharm Sci* 1973;62(7):1074-1076.

15. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2525-29.
16. Gunning JE. A comparison of piperacillin and clindamycin plus gentamicin in women with pelvic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163 (2): 156-62.
17. Humphrey CD, Condon CW, Cantej JR, Pittman FE. Partial Purification of a Toxin Found in Hamsters with Antibiotic-Associated Colitis: Reversible binding of the Toxin by Cholestyramine. *Gastroenterology* 1978; 74: 1046.
18. Katz L, Lamont JT, Trier JS, Sonnenblick EB, Rothman SW, Broitman SA et al. Experimental Clindamycin-Associated Colitis in Rabbits: Evidence of Toxin-Mediated Mucosal Damage. *Gastroenterology* 1978; 74(2 Pt 1): 246-52.
19. Kay R, Dubois RE. Clindamycin/primaquine therapy and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *South Med J* 1990; 83 (4): 403-4.
20. Kays MB, White RL, Gatti G, Gambertoglio JG: Ex vivo protein binding of clindamycin in sera with normal and elevated alpha1-acid glycoprotein concentrations. *Pharmacotherapy* 1992;12(1):50-55.
21. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Young D et al. Randomized Controlled Trial of Vancomycin for Pseudomembranous Colitis and Post-operative Diarrhea. *BMJ* 1978; 2 (6153): 1667-69.
22. LaMont JT, Sonnenblick EB, Rothman S. Role of Clostridial Toxin in the Pathogenesis of Clindamycin Colitis in Rabbits. *Gastroenterology* 1979; 76:356-61.
23. Larsen JW, Gabel-Hughes K, Kreter B. Efficacy and Tolerability of imipenem-cilastatin versus clindamycin + gentamicin for serious pelvic infections. *Clin Ther* 1992; 14(1): 90-6.
24. LeFrock JL, Prince RA, Klainer AS, Gainer RB, Kalis P. Parenteral clindamycin in the treatment of aerobic, anaerobic, and mixed anaerobic-aerobic infections. *Cur Ther Res* 1977; 21 (3): 289-314.
25. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98: 466-71.
26. Martens MG, Faro S, Hammill HA, Smith D, Riddle G, Maccato M. Ampicillin/sulbactam versus clindamycin in the treatment of postpartum endomyometritis. *South Med J* 1990; 83 (4): 408-13.
27. Metzler CM, DeHaan R, Schellenberg D, VandenBosch W. Clindamycin Dose-bioavailability Relationships. *J Pharm Sci* 1973; 62: 591-98.
28. Moore FA, Moore EE, Mill MR. Preoperative antibiotics for abdominal gunshot wounds. *Am J Surg* 1983; 146: 762-5.

29. Ruf B, Pohle HD. Role of clindamycin in the treatment of acute toxoplasmosis of the central nervous system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 183-6.
30. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996;124(9):792-802.
31. Schumer W, Nichols RL, Miller B, Samet ET, McDonald GO. Clindamycin in the treatment of soft-tissue infections. *Arch Surg* 1973; 106: 578-81.
32. Tedesco F, Markham R, Furwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral Vancomycin for Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis. *Lancet* 1978; 2: 226-28.
33. Toma E. Clindamycin/primaquine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 210-3.
34. Toma E, Fournier S, Dumont M, Bolduc P, Deschamps H. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized, double-blind pilot trial. *Clin Inf Dis* 1993;17:178-84.
35. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets, MD, Podoll T, Wienkers LC: In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Meta Dispos* 2003;31:878-887.
36. Pfizer Canada Inc., MONOGRAPHIE DALACIN C PHOSPHATE SOLUTION STÉRILE, No de contrôle : 202620, Date de révision : 30 Mai 2017

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

### **PrCLINDAMYCINE INJECTION SDZ (phosphate de clindamycine) Solution stérile**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Clindamycine injection SDZ et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Clindamycine injection SDZ sont disponibles.

Les antibiotiques comme Clindamycine injection SDZ sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre Clindamycine injection SDZ en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de Clindamycine injection SDZ peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Clindamycine injection SDZ (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.

#### **Pourquoi utilise-t-on Clindamycine injection SDZ?**

Clindamycine injection SDZ est utilisé pour le traitement d'infections bactériennes graves.

#### **Comment Clindamycine injection SDZ agit-il?**

Clindamycine injection SDZ contient de la clindamycine, une substance qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes, ce qui empêche les bactéries responsables de l'infection de se multiplier.

#### **Quels sont les ingrédients de Clindamycine injection SDZ?**

**Ingrédient médicamenteux :** Phosphate de clindamycine

**Ingrédients non médicinaux :** Alcool benzylique à 0,9 % comme agent de conservation, édétate disodique 0,5 mg, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

#### **Sous quelles formes se présente Clindamycine injection SDZ?**

Ampoules de 2 mL et de 4 mL, boîtes de 10 et fioles de 6 mL, boîtes de 10.

#### **Clindamycine injection SDZ ne doit pas être utilisé si :**

- vous avez des antécédents d'allergie (hypersensibilité)
  - à la clindamycine;
  - à la lincomycine;
  - aux autres ingrédients du produit (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Clindamycine injection SDZ. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des antécédents de troubles intestinaux, comme :
  - la colite (inflammation du gros intestin); ou
  - une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous souffrez de diarrhée ou avez des problèmes de diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques;
- vous avez déjà présenté des troubles de l'estomac ou des intestins (p. ex., maladie des intestins, colite);
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous prenez de la primaquine en raison d'un déficit enzymatique appelé déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). On vous fera régulièrement subir des analyses sanguines afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines.

**Autres mises en garde :**

Clindamycine injection SDZ contient de l'alcool benzylique, une substance qui peut être nocive pour les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Clindamycine injection SDZ :**

- l'érythromycine (un antibiotique);
- la rifampicine (un antibiotique)
- les relaxants musculaires utilisés durant les opérations;
- la primaquine (un médicament contre la malaria);
- les aminosides (type d'antibiotique);
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

**Comment prendre Clindamycine injection SDZ?**

Votre professionnel de la santé vous administrera Clindamycine injection SDZ et :

- déterminera si le médicament doit être :
  - injecté dans une veine; ou
  - injecté dans un muscle;
- veillera à ce que le médicament :
  - soit dilué s'il est administré dans une veine;
  - ne soit pas dilué s'il est administré dans un muscle;
  - soit administré pendant toute la durée du traitement;
  - soit inspecté pour vérifier qu'il n'y a pas :
    - de décoloration;
    - de fuite;
    - de particules solides en suspension dans la solution;
    - de turbidité dans la solution (solution trouble).

**Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient et la durée de votre traitement.

**Utilisation prolongée de Clindamycine injection SDZ :**

- Si vous devez suivre le traitement longtemps, votre médecin vous fera peut-être passer régulièrement des analyses sanguines et des examens destinés à vérifier le fonctionnement de vos reins et de votre foie.
- Ces analyses et ces examens sont importants, ne les oubliez pas.
- Un traitement de longue durée peut augmenter le risque de développer d'autres infections, qui ne répondront pas au traitement par la clindamycine.

**Surdose :**

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Clindamycine injection SDZ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, afin que la quantité de médicament dans votre sang demeure constante. Cela dit, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Clindamycine injection SDZ?**

Lorsque vous recevez Clindamycine injection SDZ, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les Mises en garde et précautions. Clindamycine injection SDZ peut causer des effets secondaires, notamment :

- rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- ulcères de la gorge, mal de gorge;
- nausées (mal de coeur), vomissements;
- douleur à l'estomac et diarrhée;
- irritation au point d'injection;
- thrombophlébite (inflammation d'une veine attribuable à la formation d'un caillot sanguin);
- faible nombre de globules rouges (anémie) accompagné de symptômes comme des bleus ou des saignements;
- faible nombre de globules blancs (neutropénie), ce qui peut entraîner d'autres infections;
- infection vaginale ou vaginite (inflammation du vagin).

Communiquez immédiatement avec votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez une réaction allergique grave accompagnée de symptômes comme :
  - une respiration sifflante d'apparition soudaine;
  - de la difficulté à respirer;
  - une enflure des paupières, du visage ou des lèvres;
  - une éruption ou des démangeaisons (touchant tout le corps).
- Vous avez des ampoules et peau qui pèle sur de grandes régions du corps.

- Vous avez de la fièvre.
- Vous avez de la toux.
- Vous avez un malaise général.
- Vous avez une enflure des gencives, de la langue ou des lèvres;
- Vous avez des problèmes de foie accompagnés de symptômes comme :
  - une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux (jaunisse);
- Vous êtes atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation du gros intestin) accompagnée de symptômes comme :
  - Une diarrhée (liquide ou contenant du sang) violente ou persistante, associée ou non à :
    - des douleurs abdominales;
    - des nausées;
    - de la fièvre; ou
    - des vomissements.

Ces symptômes peuvent se manifester plusieurs mois après la prise de la dernière dose de ce médicament. Si vous ressentez ces symptômes, cessez de prendre Clindamycine injection SDZ et communiquez immédiatement avec votre médecin.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Tous les cas</b>	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b> <b>Problèmes de foie</b> s'accompagnant de symptômes comme le jaunissement de la peau ou des yeux, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements		√	√
<b>FRÉQUENT</b> Diarrhée Éruption cutanée		√ √	
<b>RARE</b> Réactions cutanées : démangeaisons	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Infection par <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation du gros intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée violente ou persistante, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Tous les cas</b>	
<p><b>Réaction au point d'injection</b> s'accompagnant de symptômes comme de la douleur, une rougeur et une irritation de la peau</p> <p><b>Réaction allergique grave (hypersensibilité)</b> s'accompagnant de symptômes comme une enflure des yeux, de la bouche et de la gorge, de la difficulté à respirer, des ampoules ou de la peau qui pèle, une éruption cutanée ou des démangeaisons</p>	√		√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

#### **Trois façons de déclarer :**

- Aller sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup>
  - Composer le 1-866-234-2345 (sans frais) ou
  - Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
    - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
    - ou
    - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup>.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de*

*conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Ce médicament doit être conservé à la température de la pièce (entre 15 et 25 °C).
- Ce médicament ne doit pas être réfrigéré ni congelé

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur Clindamycine injection SDZ:**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en appelant Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou en faisant une demande écrite à l'adresse suivante:

145, Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 7K8

ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 19 Juillet 2017