

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-CLINDAMYCIN**

Capsules de chlorhydrate de clindamycine USP

clindamycine à 150 et à 300 mg

Antibiotique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 14
novembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 197322

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	32

^{Pr}**MYLAN-CLINDAMYCIN**

Capsules de chlorhydrate de clindamycine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Capsule à 150 et à 300 mg	<p>L'amidon de maïs, du lactose hydraté 100, du talc et du stéarate de magnésium.</p> <p>Composition du corps et du capuchon 150 mg: rouge acide 27, bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine, érythrosine</p> <p>Composition du corps et du capuchon 300 mg: bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine</p> <p>L'encre d'imprimerie est composée de blanc Opacode S-1-7085 (agent de glaçage de qualité pharmaceutique modifié, dioxyde de titane, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium, propylène glycol, alcool butylique et diméthylpolysiloxane).</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate 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.

MYLAN-CLINDAMYCIN est aussi 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), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme en cause leur est résistant.

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

MYLAN-CLINDAMYCIN est indiqué en prophylaxie d'une infection par les streptocoques alpha-hémolytiques (du type viridans) avant une chirurgie dentaire, buccale ou des voies respiratoires supérieures.

a) Pour la prévention de l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques à la pénicilline et présentant l'un des états suivants : malformation cardiaque congénitale, valvulopathie acquise d'origine rhumatismale ou autre, valvules prothétiques, antécédents d'endocardite bactérienne, cardiomyopathie hypertrophique, anastomoses systémo-pulmonaires chirurgicales, prolapsus valvulaire mitral avec régurgitation valvulaire ou prolapsus valvulaire mitral sans régurgitation, mais associé à un épaississement et/ou à une distension valvulaire.

b) Les patients prenant de la pénicilline par voie orale pour la prévention ou le traitement d'une récurrence du rhumatisme articulaire aigu doivent également prendre un autre agent, comme la clindamycine, pour prévenir une endocardite bactérienne.

Personnes âgées (> 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.

Enfants (pour les enfants plus ou égale à 40 kg et capables d'avalier)

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

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de MYLAN-CLINDAMYCIN et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser MYLAN-CLINDAMYCIN 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.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité avérée à la clindamycine, à la lincomycine ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience clinique, il faut s'abstenir de donner Clindamycin aux nouveau-nés (nourrissons âgés de moins de 30 jours). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

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. En cas d'association avec la primaquine, il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour déceler toute toxicité hématologique. 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 MYLAN-CLINDAMYCIN (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux personnes allergiques.

Comme la diffusion de MYLAN-CLINDAMYCIN dans le liquide céphalorachidien n'est pas suffisante, on ne doit pas utiliser cet antibiotique pour le traitement de la méningite.

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

MYLAN-CLINDAMYCIN doit être prescrit avec prudence aux personnes qui ont des antécédents de maladie digestive, et plus particulièrement 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).

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 MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate 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 2 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 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.

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 MYLAN-CLINDAMYCIN 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 MYLAN-CLINDAMYCIN 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 foetaux, la plus forte concentration se trouvant dans le foie.

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 foetale 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 foetale 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 µg/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 graves pour le

nourrisson allaité, MYLAN-CLINDAMYCIN ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent.

Personnes âgées (> 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.

Pédiatrie

Les patients de pédiatrie devraient être évalués pour leur capacité à avaler MYLAN-CLINDAMYCIN capsule. Si un enfant est incapable d'avalier une capsule de manière fiable, MYLAN-CLINDAMYCIN capsule ne doit pas être utilisé et une formulation posologique appropriée doit être utilisée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

Comme pour tout antibiotique, il convient d'effectuer des antibiogrammes au cours du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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 clindamycine pour injection) 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 ≥ 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 ≥ 1 % des patients traités par la clindamycine durant les essais cliniques initiaux

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

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

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 i.m.

Affections du système nerveux : Dysgueusie

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Des effets indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de MYLAN-CLINDAMYCIN (capsules de clindamycine, granules de clindamycine pour solution orale et clindamycine pour injection) 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 10⁹/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.

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 PRÉCAUTIONS**). 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 i.m. 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 vésiculo-bulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée, oedème angioneurotique.

Troubles vasculaires : Thrombophlébite après l'administration rapide du produit par voie intraveineuse.

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).

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 2 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 médicamenteuses établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Curarisants Exemples : atracurium, doxacurium, pancuronium, vécuronium	ÉC	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.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Aminosides	T	Selon les données disponibles, la clindamycine inhibe l'activité bactéricide des aminosides in vitro. On n'a pas démontré l'existence d'un tel antagonisme in vivo.	
Érythromycine	T	Les études in vitro 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 risqué 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 pas exercer d'effet cliniquement notable sur la concentration de rifampicine.

Légende : ÉC = 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 observés au cours des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de MYLAN-CLINDAMYCIN chez les patients atteints d'une maladie rénale. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, ni chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (corrigée selon l'âge) sont normales.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes : 150 mg toutes les 6 heures.

Infections modérément graves : 300 mg toutes les 6 heures.

Infections graves : 450 mg toutes les 6 heures.

Enfants (pour les enfants pesant ≥ 40 livres (18,2 kg) et capable d'avaler les capsules) :

Une des trois posologies suivantes, selon la gravité de l'infection :

1. 8-12 mg / kg / jour (de 4 à 6 mg / kg / jour).
2. 13-16 mg / kg / jour (6,5 à 8,0 mg / kg / jour).
3. 17-25 mg / kg / jour (8.5 à 12.5 mg / kg / jour).

Gravité de l'infection	Léger	Modéré	Grave
Poids en kilos (poids en kg)	4-6 mg / kg / jour (8-12 mg / kg / jour)	6,5 à 8,0 mg / kg / jour (13 à 16 mg / kg / jour)	8.05 à 12.05 mg / kg / jour (17 à 25 mg / kg / jour)
22-40 (10 à 18,2 kg)	*	*	*
> 40-55 (> 18,2 à 25 kg)	*	*	150 q mg. 8h
> 55-75 (> 25-34 kg)	*	150 mg q. 8h	150 mg q. 6h.
> 75-100 (> 34 à 45,5 kg)	150 mg q. 8h	150 mg q. 6h	300 mg q. 8h
> 100 (> 45,5 kg) utiliser dosage adulte	150 mg q. 6h	300 mg q. 6h	450 q mg. 6h

Les capsules MYLAN-CLINDAMYCIN ne conviennent pas aux enfants qui ne peuvent les avaler toutes entières. Comme les capsules ne permettent pas d'obtenir des doses exactes en mg/kg, il pourrait être nécessaire, dans certains cas, d'opter pour une formulation posologique plus appropriée.

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

MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) peut être administré par voie orale à raison de 300 à 450 mg toutes les 6 heures en association avec de la primaquine administrée à raison de 15 à 30 mg pendant 21 jours. Comme solution de rechange, on peut administrer

CLINDAMYCINE POUR INJECTION, USP (phosphate de clindamycine) à raison de 600 à 900 mg (i.v.) toutes les 6 heures ou à raison de 900 mg (i.v.) toutes les 8 heures en association avec de la primaquine à la dose quotidienne orale de 15 à 30 mg. En cas d'apparition d'effets hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou de MYLAN-CLINDAMYCIN.

Pour la prévention de l'endocardite

Adultes : 300 mg par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 150 mg, 6 heures après la dose initiale.

Enfants : Reportez-vous à une autre forme posologique, parce que les capsules peuvent ne pas convenir. L'utilisation de la forme posologique appropriée peut être nécessaire.

Remarque : En présence d'une infection à streptocoques β -hémolytiques, poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser son oubli.

Administration

Comme l'absorption de MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) n'est pas modifiée sensiblement par la présence d'aliments, les capsules peuvent être prises avec les repas.

Pour éviter le risque d'irritation de l'oesophage, prendre les capsules MYLAN-CLINDAMYCIN avec un grand verre d'eau.

SURDOSAGE

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Un traitement de soutien général est recommandé.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Toutefois, on pourrait s'attendre dans un tel cas à des manifestations digestives, en particulier des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Au cours des essais cliniques, on a administré pendant 5 jours à un enfant âgé de 3 ans une dose de 100 mg/kg de MYLAN-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine), qui a entraîné de légères douleurs abdominales et de la diarrhée. Par contre, on n'a observé aucun effet indésirable chez un sujet de 13 ans ayant reçu une dose de 75 mg/kg pendant 5 jours. Dans les deux cas, les valeurs des analyses de laboratoire sont restées normales.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont inefficaces pour éliminer cette substance du sang.

On ne connaît aucun antidote spécifique.

La demi-vie biologique moyenne de la clindamycine est de 2,4 heures.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La clindamycine exerce son effet antibactérien par interruption de la synthèse protéique et par réduction de la vitesse de synthèse des acides nucléiques.

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.

Pharmacodynamie

(voir MICROBIOLOGIE)

Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'humain, la clindamycine est rapidement et presque complètement (90 %) absorbée par le tube digestif. Les concentrations sériques maximales s'observent en 45 minutes environ. La concentration sérique maximale, après administration à l'adulte d'une seule dose de 150 mg, est en moyenne de 2,74 µg/mL. À la 6^e heure suivant une dose de 150 mg, on note des concentrations moyennes de 0,73 µg/mL, efficaces sur le plan thérapeutique.

Les aliments n'affectent pas sensiblement l'absorption de la clindamycine. Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 250 mg à un patient à jeun, la concentration sérique maximale constatée 45 minutes plus tard a été de 3,1 µg/mL, tandis que la même dose, administrée avec un repas, s'est traduite par une concentration maximale de 2,4 µg/mL. Une dose de 250 mg, administrée 1 heure après un repas, a produit une concentration maximale de 2,8 µg/mL, mais celle-ci n'a été obtenue que 2 heures après la prise du médicament. Par contre, une même dose de 250 mg administrée à un patient à jeun et suivie d'un repas 1 heure plus tard a produit des concentrations maximales de 3,1 µg/mL après 12 heures.

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).

Chez 3 patients auxquels on avait administré 1 dose de 150 mg de clindamycine, la concentration

sérique a atteint 2,25 µg/mL en 2 heures, pour tomber à 1,5 µg/mL après 4 heures. Pendant cette période, la concentration d'antibiotique dans la synovie a été de 1 µg/mL après 2 heures, et est demeurée inchangée pendant les 2 dernières heures d'observation.

La clindamycine se répartit largement dans les liquides et les tissus de l'organisme. Les concentrations sériques maximales sont rapidement atteintes, comme il a été mentionné plus haut. On a déterminé les concentrations de la clindamycine dans divers tissus prélevés chez des adultes subissant une intervention chirurgicale (tableau 3).

La clindamycine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique, même en présence d'une inflammation des méninges.

TABLEAU 3

Échantillon	Nombre d'échantillons	Concentration sérique moyenne	Concentration moyenne dans le liquide µg/mL	Concentration dans les tissus µg/g
Liquide pancréatique (C6-264)	4	1,15	45,1	
Bile (C6-264)	19	3,35	52,45	
Vésicule biliaire (C6-24)	16	0,81		4,33
Foie (C6-265)	1	42,35		3,80
Rein (C6-265)	1	1,50		9,07
Os (C4-390)	2	2,44		9,91

Biotransformation

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

La demi-vie d'élimination moyenne est de 2,4 heures. Après l'administration orale de chlorhydrate de clindamycine, elle augmente, s'établissant à 4,0 heures environ (min.-max. : 3,4-5,1 h) chez les personnes âgées et à 3,2 heures (min.-max. : 2,1 et 4,2 h) chez les jeunes adultes.

L'excrétion urinaire de la clindamycine chez l'adulte, au bout de 48 heures, après une seule dose de 150 mg, a représenté 10,9 % de la dose (extrêmes de 4,8 % à 12,8 %). Ces mesures ont été obtenues par biodosage, et tant le pourcentage de médicament récupéré que la concentration urinaire se sont révélés très variables. Après l'administration d'une seule dose de 50 mg de

clindamycine, la concentration urinaire au cours des 24 premières heures a varié de 8 à 25 µg/mL d'urine.

On a également établi l'excrétion fécale de la clindamycine. Au cours d'une étude d'une durée de 3 semaines, on a mesuré chez les sujets ayant reçu 1 g de clindamycine par jour une concentration fécale moyenne de 283 µg/g de fèces. Chez les patients ayant reçu 2 g de lincomycine par jour, dans les mêmes conditions, on a obtenu une concentration de 3980 µg/g de fèces. Au cours d'études portant sur une dose unique, seulement 2,7 % d'une dose de 250 mg ont été excrétés dans les fèces durant une période de 48 à 96 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Des études de pharmacocinétique sur la clindamycine n'ont pas révélé des différences d'importance clinique entre les sujets jeunes et les sujets plus âgés ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales (corrigées selon l'âge) après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Stabilité et conservation

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C.

Autre

Conserver en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

MYLAN-CLINDAMYCIN 150 mg: Capsule à corps opaque violet et à capuchon opaque de couleur écarlate profond. Le corps et le capuchon portent tous deux l'inscription « CLIN 150 » imprimée en blanc.

MYLAN-CLINDAMYCIN 300 mg: Capsule à corps et capuchon opaques de couleur bleu clair. Le corps et le capuchon portent tous deux l'inscription « CLIN 300 » imprimée en blanc.

Chaque capsule dosée à 150 mg contient 150 mg de clindamycine (exprimés en clindamycine de chlorhydrate). Chaque capsule dosée à 300 mg contient 300 mg de clindamycine (exprimés en clindamycine de chlorhydrate). Les ingrédients non médicinaux incluent de l'amidon de maïs, du lactose hydraté 100, du talc et du stéarate de magnésium. Composition de la capsule dosée à 150 mg : corps de couleur mauve OP, capuchon de taille 1 de couleur écarlate OP (composition du corps de la capsule : rouge acide 27, bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine. Composition du capuchon : bleu brillant FCF, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine). Composition de la capsule de 300 mg : corps de couleur bleu pâle OP, capuchon de taille 0 de couleur bleu pâle OP (composition du corps et du capuchon: bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine). L'encre d'imprimerie est composée de blanc Opacode S-1-7085 (agent de glaçage de qualité pharmaceutique modifié, dioxyde de titane, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium, propylène glycol, alcool butylique et diméthylpolysiloxane).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de clindamycine, USP

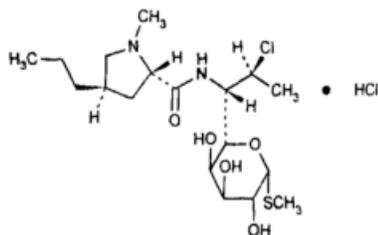
Dénominations chimiques :

1. monochlorhydrate de (2*S-trans*)-7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6- { [(1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl)carbonyl]amino } -1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
2. monochlorhydrate de 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(1-méthyl-*trans*-4-propyl-L-pyrrolidine-2-carboxamido)-1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle

Formule moléculaire : C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl (anhydre)

Poids moléculaire : 461,44 g/mol (anhydre), 479,46 g/mol (monohydrate)

Formule développée :



Description :

Le chlorhydrate de clindamycine est le sel hydraté de la clindamycine, c.-à-d. une substance solide jaune, amorphe, produite par la chloration de la lincomycine. Il est soluble dans l'eau, la pyridine, l'éthanol et le N,N-diméthylformamide.

pH : 4.4
pKa : 7.6
coefficient de partage : 185
point de fusion : 141-143°C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique et de type croisé a été menée auprès de volontaires en santé de sexe masculin recevant MYLAN-CLINDAMYCIN en capsule dosée à 300 mg et Dalacin® (chlorhydrate de clindamycine) en capsule dosée à 300 mg. L'étude a été menée à jeun. Les données pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 4 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Clindamycine (1 x capsule dosée à 300 mg) D'après des données mesurées et transformées par log Moyenne géométrique LS Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC _T ‡ (unités)	11842,0 13050,7 (47,0)	12000,4 13167,7 (46,5)	98,68	90,34 – 107,79
SSC _I (unités)	12494,2 13937,4 (51,6)	12589,8 13943,4 (50,3)	99,24	90,85 – 108,41
C _{MAX} (unités)	3215,0 3349,2 (29,4)	3173,9 3313,9 (29,4)	101,30	94,03 – 109,13
T _{MAX} § (h)	0,67 (0,33-1,33)	0,67 (0,33-1,33)	--	--
T _½ □ (h)	3,32 (35,4)	3,03 (53,0)	--	--

* Les capsules MYLAN-CLINDAMYCIN dosées à 300 mg sont fabriquées par Mylan Pharmaceuticals ULC.

† Les capsules Dalacin® C dosées à 300 mg sont fabriquées par Pharmacia et Upjohn Inc.

§ exprimé sous forme de médiane seulement.

exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Trois études d'envergure portant sur la tolérance de doses multiples ont été menées chez des volontaires normaux.

À un groupe de 216 volontaires, on a administré 1 ou 2 g par jour de clindamycine pendant 4 semaines. La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez quelques sujets, particulièrement à la dose de 2 g par jour, qui représente plus du triple de la dose quotidienne recommandée. Un patient a présenté une hépatite infectieuse pendant la période d'observation, mais à cette exception près, les épreuves de laboratoire n'ont révélé aucune anomalie notable pouvant résulter du médicament. On a noté dans quelques cas une augmentation des taux sériques de transaminase et de phosphatase alcaline.

Chez un deuxième groupe de 150 volontaires traités de manière identique, les épreuves de laboratoire ont été essentiellement normales. Des audiogrammes effectués avant et pendant le traitement, ainsi que 90 jours après celui-ci, n'ont mis en évidence aucune variation attribuable au produit.

Enfin, chez un troisième groupe de 172 volontaires, on a comparé l'administration de 500 mg de lincomycine 4 f.p.j., de 250 mg d'ampicilline 4 f.p.j., de 150 mg de clindamycine 4 f.p.j. et d'un placebo. La fréquence de diarrhée légère à modérée a été maximale au cours de la première semaine (la plus élevée chez les sujets recevant de la lincomycine, suivis par ceux prenant de l'ampicilline, puis par ceux recevant de la clindamycine), puis, durant les deuxième et troisième semaines, a chuté au niveau du placebo ou même plus bas dans le cas de l'ampicilline ou est restée légèrement supérieure à celle du placebo dans les groupes lincomycine et clindamycine. Un sujet recevant la lincomycine et un autre, la clindamycine ont présenté une éruption cutanée. On n'a noté aucune anomalie dans les épreuves de laboratoire pouvant résulter du médicament.

Chez 5 volontaires prenant 500 mg de clindamycine 4 f.p.j. pendant 10 jours, on a procédé, avant et après le traitement, à l'évaluation des taux de cholinestérase ou de pseudo-cholinestérase. Ceux-ci ne présentaient aucune anomalie.

MICROBIOLOGIE

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 5** présente les critères d'interprétation actuellement établis pour la clindamycine.

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

Tableau 5. Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine

Microorganisme	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en µg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
	S	I	R	S	I	R
Espèces de <i>Staphylococcus</i>	≤ 0,5	1-2	≥ 4	≥ 21	15-20	≤ 14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> et autres espèces 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 = sensible; I = intermédiaire; R = résistant; s.o. = sans objet

On a utilisé la CMI₉₀ 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 CMI₉₀ 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 6** pour les bactéries aérobies Gram+, le **tableau 7** pour les bactéries aérobies Gram-, le **tableau 8** pour les bactéries anaérobies Gram+, le **tableau 9** pour les bactéries anaérobies Gram- et le **tableau 10** pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*.

Tableau 6 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram+a

Microorganisme	N ^b	CMI ₉₀ ^c min. - max.	CMI ₉₀ ^d
<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
<i>Streptococcus</i> , de type viridans	67	≤ 0,06 - 1,6	0,53

<i>(sensible à la pénicilline)</i>			
------------------------------------	--	--	--

^a clinical efficacy has not been established for some of these species

^b N, total number of isolates

^c Range of reported MIC90 values

^d MIC90 for single study or weighted average MIC90 for two or more studies

Tableau 7 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram^{-a}			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	CMI₉₀^d
<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 gonorrhœæ</i> (non producteur de β-lactamase)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhœæ</i> (producteur de β-lactamase)	54	2	2

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

^b N = nombre total d'isolats

^c Valeurs de CMI90 signalées, min. - max.

^d CMI90 pour une seule étude ou CMI90 moyenne pondérée pour au moins 2 études

Tableau 8 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram⁺

Microorganisme	N ^b	CMI ₉₀ ^c min. - max.	CMI ₉₀ ^d
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
<i>Esp. d'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
<i>Esp. d'Eubacterium</i>	45	0,4 - 2	1,1
<i>Esp. de 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
<i>Coques anaérobies Gram⁺</i>	247	0,5 - 1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10 - 0,25	0,2
<i>Esp. de Propionibacterium</i>	71	0,12 - 0,20	0,16

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

^b N = nombre total d'isolats

^c Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins 2 études

Tableau 9 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram^{-a}

Microorganisme	N ^b	CMI ₉₀ ^c min. - max.	CMI ₉₀ ^d
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
<i>Esp. de 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
<i>Esp. de Fusobacterium</i>	330	≤ 0,10 - 2	0,85

Tableau 9 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram^{-a}			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	CMI₉₀^d
<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

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

^b N = nombre total d'isolats

^c Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins 2 études

La clindamycine s'est montrée active in vitro contre *Chlamydia trachomatis* et les espèces *Mycoplasma* (voir le **tableau 9**). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI₉₀ 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 10 : Activité in vitro de la clindamycine contre les espèces de <i>Chlamydia</i> et les espèces de <i>Mycoplasma</i>^a			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	CMI₉₀^d
<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

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

^b N = nombre total d'isolats

^c Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins 2 études

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

rare 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

Chez l'animal

Le tableau 10 donne les résultats des études de toxicité aiguë.

TABLEAU 11

DL₅₀ chez l'animal		
Espèce	Voie	DL₅₀ (mg/kg)
Souris adulte	i.p.	262
Souris adulte	i.v.	143
Rat adulte	orale	2714
Rat adulte	s.-c.	2618
Rat nouveau-né	s.-c.	245

On a pratiqué chez l'animal les études suivantes de toxicité subaiguë et chronique :

Tolérance orale chez le rat (5 jours)

On a administré à des rats une dose de 500 mg/kg, sans noter de réaction toxique attribuable au médicament, sauf une diarrhée chez tous les animaux.

Tolérance orale chez le chien (5 jours)

On a administré à des chiens des doses de 113 mg/kg et de 500 mg/kg. Les animaux ont vomi la dose forte dans un délai de 1 à 2 heures, mais à part cet incident, aucune anomalie attribuable au médicament n'a été notée.

Toxicité orale subaiguë chez le rat (6 mois)

On a administré à des groupes de 20 rats des doses quotidiennes de 30, 100 et 300 mg/kg de clindamycine, pendant 6 mois. Les résultats obtenus après 1 mois ont été normaux, et ceux qui ont été observés à la fin des 6 mois n'ont révélé aucun effet pouvant être attribué au médicament. Une dose de 600 mg/kg a été administrée à un quatrième groupe (20 rats), pendant 3 mois. Le médicament a été bien toléré, tant par les rates que les rats, et aucun effet attribuable à la clindamycine n'a été noté.

Toxicité orale subaiguë chez le chien (1 mois)

Des doses de 30, 100 et 300 mg/kg de clindamycine ont été administrées à 3 groupes de 6 chiens, un groupe comparable de 6 chiens ayant servi de témoin. Tous les animaux étaient en bonne santé et chacune des doses a été bien tolérée.

Après 2 semaines, des fluctuations de l'ALAT ont été notées chez les animaux ayant reçu la dose de 300 mg/kg; les fluctuations de l'ASAT ont été moindres, et les autres épreuves de la fonction hépatique n'ont pas révélé le changement métabolique d'adaptation que ces valeurs élevées étaient censées signifier. Deux chiens de chaque groupe ont été sacrifiés, et aucune lésion pouvant résulter du médicament n'a été observée à l'autopsie complète et à l'examen microscopique.

Toxicité orale chronique chez le rat (1 an)

On a administré à des rats des doses quotidiennes de 0, 30, 100 et 300 mg/kg pendant 1 an, et des doses de 600 mg/kg pendant 6 mois. Comme prévu, on a enregistré des morts causées par des maladies concomitantes, la dose de 600 mg/kg étant associée au taux de mortalité le plus élevé. On n'a cependant relevé aucune anomalie précise pouvant avoir un lien quelconque avec le médicament.

Toxicité orale chronique chez le chien (1 an)

On a administré à des chiens des doses de clindamycine de 0, 30, 100 et 300 mg/kg pendant 1 an. Au cours de la période allant du 7^e au 9^e mois de l'étude, on a noté des augmentations de l'ALAT, mais des examens périodiques de biopsies hépatiques, effectués au microscope optique et au microscope électronique, n'ont révélé aucune lésion des cellules du foie. Aucun autre examen n'a révélé d'anomalie attribuable au médicament.

Reproduction et tératologie chez le rat et le lapin

L'examen du fœtus de 20 jours n'a permis de mettre en évidence aucun effet tératogène du produit chez le rat. Les rates traitées ont eu des portées normales. On n'a recueilli aucune preuve que la clindamycine ait affecté la fécondité de la femelle ou le développement de sa progéniture. 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 foetale 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.

Reproduction et tératologie chez la souris

Des doses de 20, 50 et 200 mg/kg de clindamycine ont été administrées à des souris gravides, du 6^e au 15^e jour de leur gestation. Tel que prévu, une toxicité marquée ainsi qu'un taux de mortalité de 40 % ont été notés chez les souris ayant reçu la dose de 200 mg/kg. De même, cette dose toxique a produit des pertes foetales accrues. La taille et le poids de la portée ainsi que le poids moyen des souriceaux ont été grandement réduits. À la dose de 200 mg/kg, on a constaté une plus grande fréquence de malformations majeures, résultant probablement du fait que la mère souffrait de sous-alimentation, causée par cette dose toxique du médicament.

Pouvoir carcinogène

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

Pouvoir mutagène

Les épreuves de génotoxicité comprenaient le test du micronoyau chez le rat et le test d'Ames de réversion de mutation chez *Salmonella*. Les résultats de ces 2 épreuves ont été négatifs.

RÉFÉRENCES

1. Argoudelis AD, Coats JH, Mason DJ, Sebek OK. Microbial transformations of lincomycin, clindamycin, and related antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
2. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL. Clindamycin-associated colitis in hamsters: protection with vancomycin. *Gastroenterology* 1977;73:772-6.
3. Bartlett JG, Chang T, Onderdonk AB. Comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. *J Infect Dis* 1978;138:81-6.
4. Bartlett JG, Chang T, Taylor NS, Onderdonk AB. Colitis induced by *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 1979;1:370-8.
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. Brodasky TF *et al.* The characterization and thin-layer chromatographic quantitation of the human metabolite of 7-deoxy-7 (S) chlorolincomycin (U-21,251F). *The Journal of Antibiotics* 1968;21(5):327-33.
7. Browne RA, Fekety R, Silva J, Boyd DI, Work CO, Abrams GD. The protective effect of vancomycin on clindamycin-induced colitis in hamsters. *John Hopkins Med J* 1977;141:183-92.
8. Burdon DW, Brown JD, George RH, Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Pseudomembranous colitis caused by Clostridia. *N Engl J Med* 1978;299:48.
9. Burdon DW, Brown JD, Young DJ, Arabi Y, Shinagawa N, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Antibiotic susceptibility of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:307-10.
10. Fekety R. Prevention and treatment of antibiotic-associated colitis. *Microbiology* 1979:276-9.

11. Garrison DW, DeHaan RM, Lawson JB. Comparison of *in vitro* antibacterial activities of 7-chloro-7-deoxylincomycin, lincomycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1967;168-71.
12. George WL, Kirby BD, Sutter VL, Finegold SM. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile*. *Microbiology* 1979;267-71.
13. Gordon RC, Regamey C, Kirby WMM. Serum protein binding of erythromycin, lincomycin and clindamycin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1973;62:1074-6.
14. Hogan LB, Holloway WJ. An evaluation of 7-chlorolincomycin antimicrobial agents and chemotherapy 1968.
15. Humphrey CD, Condon CW, Cantey JR, Pittman FE. Partial purification of a toxin found in hamsters with antibiotic-associated colitis: reversible binding of the toxin by cholestyramine. *Gastroenterology* 1979;76:468-76.
16. Katz L, LaMont JT, Trier JS, Sonnenblick EB, Rothman SW, Broitman SA, Rieth S. Experimental clindamycin-associated colitis in rabbits: evidence for toxin-mediated mucosal damage. *Gastroenterology* 1978;74:246-52.
17. Kay R, Dubois RE. b Clindamycin/primaquine therapy and secondary prophylaxis against *pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *South Med J* 1990; 3(4): 403-4.
18. Kay MB, White RL, Gatti G, Gambertoglio, JG. Ex vivo protein binding of clindamycin in sera with normal and elevated α_1 -acid glycoprotein concentrations. *Pharmacotherapy* 1992;12(1):50-5.
19. Keighley MRB, Burdon DW, Arabi Y, Alexander-Williams J, Thompson H, Young D, Johnson M, Bentley S, George RH, Mogg GAG. Randomized controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *Br Med J* 1978;2:1667-9.
20. LaMont JT, Sonnenblick EB, Rothman S. Role of clostridial toxin in the pathogenesis of clindamycin, colitis in rabbits. *Gastroenterology* 1979;76:356-61.
21. Lattanzi WE, Krosnick MY, Hurwitz S, Goldstein P, Krassner L. The treatment of β -hemolytic streptococcal throat infections with clindamycin. *Int Med Digest* 1969;4:29-31.
22. Lewis C. Antiplasmodial activity of 7-halogenated lincomycins. *J Parasitol* 1968;54:169-70.

23. Lewis C. The antiplasmodial activity of halogenated lincomycin analogs in plasmodium berghei infected mice. *Antimicrobial Agents Chemother* 1967;537-42.
24. Lewis C, Stern KF, Mason DJ. Antibacterial and pharmacological properties of clinimycin, a new semi-synthetic antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
25. Magerlein BJ, Birkenmeyer RO, Kagan F. Chemical modification of lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1966;727-36.
26. McGehee RJ, Barrett FF, Finland M. Resistance of *Staphylococcus Aureus* to lincomycin, clinimycin and erythromycin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1968:392-97.
27. Roeser J. Inhibition of resistance factor transfer by clinimycin and its analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 1968:41-7.
28. 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.
29. Santos RJ, Romansky MJ, Ewantash HM. 7-hlorolincomycin, laboratory and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
30. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;2:226-8.
31. Toma E. Clindamycin/primaquine for treatment of *pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:210-3.
32. 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.
33. Wagner JG, Novak E, Patel NC, Chidester CG, Lummis WL. Absorption, excretion and half-life of clinimycin in normal adult males. *Am J Med Sci* 1968;1:25-37.
34. Wynalda MA, Hutzler MJ, Koets MD, Podoll T, Wienkers LC. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 2003;31(7):878-87.
35. Monographie de produit de Pfizer Canada Inc. Dalacin* C. En date du: le 30 mai 2017. N° de contrôle : 202619.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MYLAN-CLINDAMYCIN (capsules de chlorhydrate de clindamycine, USP) clindamycine à 150 et à 300 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MYLAN-CLINDAMYCIN 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 MYLAN-CLINDAMYCIN sont disponibles.

Les antibiotiques comme MYLAN-CLINDAMYCIN 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 MYLAN-CLINDAMYCIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de MYLAN-CLINDAMYCIN peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par MYLAN-CLINDAMYCIN (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.

Pourquoi utilise-t-on MYLAN-CLINDAMYCIN?

MYLAN-CLINDAMYCIN est utilisé pour :

- traiter des infections graves causées par des bactéries (germes); et
- aider à prévenir les infections graves pendant et après une intervention chirurgicale.

Comment MYLAN-CLINDAMYCIN agit-il?

MYLAN-CLINDAMYCIN empêche les bactéries (germes) responsables de votre infection de se multiplier

Quels sont les ingrédients de MYLAN-CLINDAMYCIN?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de clindamycine, USP

Ingrédients non médicamenteux : L'amidon de maïs, du lactose hydraté 100, du talc et du stéarate de magnésium.

Capsules : composition du corps et du capuchon

150 mg : rouge acide 27, bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine, érythrosine

300 mg: bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gélatine

L'encre d'imprimerie est composée de blanc Opacode S-1-7085 (agent de glaçage de qualité pharmaceutique modifié, dioxyde de titane, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium, propylène glycol, alcool butylique et diméthylpolysiloxane).

Sous quelles formes se présente MYLAN-CLINDAMYCIN?

Capsules à 150 mg et à 300 mg

MYLAN-CLINDAMYCIN ne doit pas être utilisé si :

- vous avez des antécédents d'allergie (hypersensibilité) :
 - o à la clindamycine;
 - o à la lincomycine;
 - o 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 prendre MYLAN-CLINDAMYCIN. 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 avez la diarrhée ou avez l'habitude d'avoir la diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques, ou vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins (p. ex., maladie inflammatoire de l'intestin, colite);
- vous avez des problèmes de reins ou de foie;
- vous présentez un déficit en glucose-6-phosphatédéshydrogénase (G6PD) et prenez **MYLAN-CLINDAMYCIN** avec de la primaquine; vous devrez subir des analyses sanguines systématiques pendant que vous prenez **MYLAN-CLINDAMYCIN** afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. La clindamycine est absorbée par le fœtus humain;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. La clindamycine se retrouve dans le lait maternel. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, les femmes qui allaitent ne devraient pas prendre de clindamycine.
- vous avez une intolérance à certains sucres du lait, car **MYLAN-CLINDAMYCIN** contient du lactose.
- vous êtes un patient pédiatrique,. Vous devriez être examiné pour votre capacité à avaler des capsules **MYLAN-CLINDAMYCIN**. Si l'enfant est incapable d'avalé une capsule de manière fiable, **MYLAN-CLINDAMYCIN** capsule ne doit pas être utilisé et une formulation posologique appropriée doit être utilisée

Autres mises en garde :

Traitement de longue durée par MYLAN-CLINDAMYCIN

Si vous devez prendre MYLAN-CLINDAMYCIN longtemps, votre médecin vous fera peut-être passer régulièrement des examens afin de vérifier la composition de votre sang et le fonctionnement de vos reins et de votre foie. Ces analyses sont importantes, 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 MYLAN-CLINDAMYCIN.

Prise de primaquine avec MYLAN-CLINDAMYCIN

Les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et qui prennent de la clindamycine en association avec de la primaquine devraient subir des examens hématologiques systématiques, afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines.

N'OUBLIEZ PAS que ce médicament est réservé à VOTRE USAGE PERSONNEL. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être dangereux pour la personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.

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 MYLAN-CLINDAMYCIN:

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

Informez votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments topiques (appliqués sur la peau) ou par voie orale, y compris de l'érythromycine ou des agents de blocage de la transmission neuromusculaire.

Comment prendre MYLAN-CLINDAMYCIN?

Prenez MYLAN-CLINDAMYCIN (ou donnez-le à votre enfant) comme votre médecin vous l'a indiqué. Si vous n'êtes pas sûr de savoir comment prendre ce médicament, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Pour éviter le risque d'irritation de la gorge, prendre les capsules avec un grand verre d'eau. Celles-ci peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Traitement des infections :

Adultes :

150 mg à 450 mg par voie orale, toutes les 6 heures, selon la gravité de l'infection.

Enfants pour les enfants pesant ≥ 40 livres (18,2 kg) et capable d'avaler):

1. 8-12 mg / kg / jour (de 4 à 6 mg / livre / jour).
2. 13-16 mg / kg / jour (6,5 à 8,0 mg / livre / jour).
3. 17-25 mg / kg / jour (8.5 à 12.5 mg / livre / jour).

Gravité de l'infection	Léger	Modéré	Grave
Poids en livre (poids en kg)	4-6 mg / livre / jour (8-12 mg / kg / jour)	6,5 à 8,0 mg / livre / jour (13 à 16 mg / kg / jour)	8,5 à 12,5 mg / livre / jour (17 à 25 mg / kg / jour)

22-40 (10 à 18,2 kg)	*	*	*
> 40-55 (> 18,2 à 25 kg)	*	*	150 q mg. 8h
> 55-75 (> 25-34 kg)	*	150 mg q. 8h	150 mg q. 6h.
> 75-100 (> 34 à 45,5 kg)	150 mg q. 8h	150 mg q. 6h	300 mg q. 8h
> 100 (> 45,5 kg) utiliser dosage adulte	150 mg q. 6h	300 mg q. 6h	450 q mg. 6h

Poursuivez votre traitement tel qu'il vous a été indiqué même si vous (ou votre enfant) ressentez une amélioration de votre état de santé au bout de quelques jours.

Pour la prévention de l'endocardite :

Adultes :

300 mg par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 150 mg, 6 heures après la dose initiale.

Enfants (pour les enfants pesant ≥ 40 livres (18,2 kg) et capable d'avaler les capsules) :

Reportez-vous à une autre forme posologique, parce que les capsules peuvent ne pas être approprié. L'utilisation de la forme de dosage approprié peut être nécessaire.

Si vous arrêtez votre traitement par MYLAN-CLINDAMYCIN :

Si vous cessez votre traitement avant la fin, l'infection peut revenir ou s'aggraver.

N'arrêtez pas de prendre MYLAN-CLINDAMYCIN, à moins que votre médecin vous dise de le faire. Si vous avez des questions sur la façon de prendre ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MYLAN-CLINDAMYCIN, 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 oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cela aidera à garder une certaine quantité de médicament dans votre sang. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-CLINDAMYCIN?

MYLAN-CLINDAMYCIN peut causer des effets secondaires, notamment :

- rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- nausées (mal de coeur), vomissements, diarrhée, douleur à l'estomac;
- mal de gorge, ulcères de la gorge;
- 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 :
 - o une respiration sifflante d'apparition soudaine;
 - o de la difficulté à respirer;
 - o une enflure des paupières, du visage ou des lèvres;
 - o une éruption ou des démangeaisons (touchant tout le corps).
- Vous avez des ampoules et de la 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 :
 - o 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 :
 - o 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 du médicament. Si vous ressentez ces symptômes, cessez de prendre MYLAN-CLINDAMYCIN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Problème de foie		✓	✓
FRÉQUENT Diarrhée		✓	
Éruption cutanée		✓	
RARE Nausées, douleur abdominale		✓	

Vomissements		✓	
Réactions cutanées : démangeaisons	✓		
Signes d'une réaction allergique grave tels que respiration sifflante d'apparition soudaine, difficulté à respirer, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption ou démangeaisons (touchant tout le corps)			✓
FRÉQUENCE INCONNUE Colite à Clostridium difficile (inflammation du gros intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée violente ou persistante, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements			✓

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

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri des sources de chaleur et de la lumière directe.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

Ne pas conserver dans la salle de bain, car l'humidité et la chaleur risquent d'endommager le produit.

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-CLINDAMYCIN:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou téléphonant 1-844 596-9526.
- On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 14 novembre 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844 596-9526
www.mylan.ca