

MONOGRAPHIE

Pr **DALACIN^{MD} T**

Solution topique de phosphate de clindamycine, USP

Clindamycine à 1 % p/v

Antibiotique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
16 août 2019

N° de contrôle : 220678

M.D. de Pfizer SRI
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada SRI 2019

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
STABILITÉ ET CONSERVATION	10
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
MICROBIOLOGIE.....	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	18

MONOGRAPHIE

phosphate de clindamycine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Topique	Clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate de clindamycine (10 mg/mL)	Propylèneglycol à 5,0 % (p/v) (50 mg), isopropanol à 50,0 % (p/v) (500 mg) <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DALACIN T (phosphate de clindamycine) est indiqué pour le traitement de l'acné vulgaire.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de DALACIN T et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser DALACIN T 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.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En raison du nombre insuffisant de sujets de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur la clindamycine, il est impossible de dire s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de la clindamycine chez les patients de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

DALACIN T (phosphate de clindamycine) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux préparations contenant de la clindamycine ou de la lincomycine, ou à l'un des composants du produit ou du contenant (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).

DALACIN T est également contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ou des antécédents de colite (y compris la colite pseudomembraneuse) post-antibiothérapie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR USAGE EXTERNE SEULEMENT. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE ORALE NI PAR VOIE OPHTALMIQUE.

DALACIN T (phosphate de clindamycine) contient de l'isopropanol, une base alcoolique qui peut brûler et irriter les yeux. Éviter tout contact avec les yeux, la bouche, les lèvres, les autres muqueuses ou encore avec les surfaces de la peau présentant des éraflures. En cas de contact accidentel avec des surfaces sensibles, rincer abondamment à l'eau froide (*voir SURDOSAGE*).

La solution a un goût désagréable, et il faut l'appliquer avec précaution autour de la bouche.

L'emploi concomitant de préparations topiques contenant de l'alcool est à éviter, car ces produits potentialisent l'effet asséchant sur la peau. Certains produits de dermabrasion, de desquamation ou d'abrasion, comme les nettoyants, les savons médicamenteux et les cosmétiques, contiennent de l'alcool et doivent être utilisés avec prudence en raison de la possibilité d'un effet irritant cumulatif chez les patients traités.

DALACIN T doit être prescrit avec circonspection aux personnes atopiques.

On doit faire preuve de prudence quand on traite les patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. La résistance à la clindamycine étant souvent associée à la résistance à l'érythromycine, on recommande d'éviter l'administration concomitante de ces deux agents dans le cadre d'un traitement oral ou topique (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Inflammabilité

La solution DALACIN T est inflammable. Les patients ne doivent pas fumer ni se trouver près d'une flamme nue pendant son application et immédiatement après.

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris DALACIN T (solution topique à 1 % de phosphate de

clindamycine, USP). 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 colectasie 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 sévères, 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 sévères (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire DALACIN T 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 de la solution durant la grossesse n'est pas établie.

DALACIN T ne doit pas être employé 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.

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 ignore si la clindamycine est excrétée ou non dans le lait maternel après l'application topique de DALACIN T. On a toutefois signalé que la clindamycine était

présente dans le lait maternel humain à des concentrations comprises entre < 0,5 et 3,8 mcg/mL après l'utilisation d'une forme à action générale.

Chez le nourrisson allaité, la clindamycine peut avoir des effets indésirables sur le microbiote intestinal (p. ex., diarrhée ou présence de sang dans les selles) ou causer une éruption cutanée. Comme la clindamycine pourrait avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons, si l'administration de clindamycine s'impose chez une femme qui allaite, il n'y pas lieu d'interrompre l'allaitement, mais le choix d'un autre agent pourrait être préférable. Si DALACIN T est utilisé par une mère qui allaite, il faut surveiller l'apparition possible de certains effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson, comme de la diarrhée, une candidose (muguet, érythème fessier) ou du sang dans les selles, lesquels pourraient indiquer une colite associée aux antibiotiques.

Il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et pour la santé en regard de la nécessité clinique d'administrer DALACIN T à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson, qu'ils soient imputables à DALACIN T ou à l'affection sous-jacente de la mère.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

À l'issue d'une importante étude de pharmacovigilance américaine portant sur 1 298 patients traités uniquement par une solution topique de phosphate de clindamycine, les troubles médicaux le plus fréquemment signalés étaient la sécheresse ou l'irritation de la peau, la diarrhée et les symptômes digestifs. Sur ce nombre, 258 (19,9 %) ont signalé au moins un des troubles dermatologiques énumérés ci-après. Chez les personnes suivant une antibiothérapie par voie orale uniquement et chez les personnes ne prenant pas d'antibiotique, le pourcentage de sujets ayant signalé des troubles dermatologiques était respectivement de 20,8 % et de 25,4 %.

Sécheresse de la peau	Irritation
Aggravation de l'acné	Démangeaisons
Éruption/rougeur	Acné nouvelle
Desquamation	Érythème solaire
Coloration anormale	Dermatite de contact
Urticaire	

On a signalé, lors de cette étude de pharmacovigilance, de nouveaux troubles digestifs (énumérés ci-après) chez 18,7 % des personnes traitées par DALACIN T, 22,9 % des personnes suivant une antibiothérapie par voie orale et 18,4 % des personnes ne prenant pas d'antibiotique.

Douleurs/crampes abdominales	Dyspepsie fonctionnelle
Nausées	Ulcères
Grippe/affection virale	Vomissements

Indigestion	Problèmes coliques
Flatulence/ballonnements	(autres que colite)

On a signalé des cas de diarrhée, de diarrhée sanglante et de colite (y compris de colite pseudomembraneuse) comme manifestations indésirables chez des personnes traitées par des préparations topiques de clindamycine. La diarrhée a été signalée par 5 % (55 sur 1298) des personnes traitées par DALACIN T, contre 3,9 % des témoins (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif, MACD*).

En outre, on a signalé à l'occasion les effets indésirables suivants au cours du traitement par DALACIN T : peau huileuse, douleur oculaire et folliculite à bactéries Gram.

D'autres réactions indésirables graves et anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été signalées chez des patients ayant reçu de la clindamycine par voie orale ou parentérale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions d'importance clinique entre la clindamycine topique et les médicaments concomitants administrés par voie générale sont peu probables, étant donné la faible exposition après de multiples applications de la solution topique de phosphate de clindamycine.

On a observé que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire et qu'elle peut exercer un effet antagoniste sur l'érythromycine et les aminosides (*voir le tableau 1*).

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 1 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 1 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents de blocage neuromusculaire Par exemple : atracurium, doxacurium, pancuronium, vécuronium	EC	On a montré que la clindamycine (administrée par voie parentérale) a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire.	Administrer avec prudence aux patients qui prennent ces agents en concomitance.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Aminosides	T	On a rapporté que la clindamycine inhibe l'activité bactéricide des aminosides in vitro. In vivo, aucun effet antagoniste n'a été observé.	Utiliser avec prudence chez les patients traités par de tels agents.
Érythromycine	T	Les études in vitro ont mis en évidence un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. La clindamycine et l'érythromycine peuvent se faire concurrence pour les mêmes sites de fixation des protéines dans les bactéries.	En raison des conséquences cliniques possibles, il faut éviter d'administrer ces deux médicaments en concomitance.

Légende : EC = étude de cas; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'innocuité et l'efficacité de la solution DALACIN T n'ont pas été établies au-delà de 12 semaines.

Posologie recommandée et réglage posologique

Appliquer une mince couche de DALACIN T sur la peau 2 fois par jour. Si le patient répond au traitement, une amélioration peut être observée en 8 semaines; au-delà de 12 semaines, le traitement doit être réévalué par le médecin.

Application

DALACIN T est réservé à l'usage externe. Il ne doit pas être administré par voie orale, intravaginale ou ophtalmique. Appliquer une fine couche de DALACIN T 2 fois par jour non seulement sur les boutons, mais aussi sur toute la région affectée par l'acné; la peau doit être sèche et propre. Il faut se laver les mains après l'application.

La solution DALACIN T est inflammable. Ne l'utilisez ni près d'une flamme ni pendant que vous fumez.

Deux ou trois lavages par jour avec un nettoyant non médicamenteux suffisent, à moins que la peau ne soit grasse. Attendez au moins 2 heures après l'application du médicament pour vous laver. Après le rasage, il est préférable d'attendre environ 30 minutes avant d'appliquer le médicament, car l'alcool qu'il contient peut irriter la peau fraîchement rasée.

Pour aider le patient, le pharmacien peut lui remettre un flacon prêt à l'emploi, en procédant comme suit :

- 1) Dévisser le capuchon plat et le jeter.
- 2) Pousser fermement l'applicateur dans le goulot du flacon.
- 3) Sceller en resserrant fermement le capuchon sur l'applicateur.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut appliquer la solution dès que possible, à moins qu'il soit presque l'heure de la prochaine application. Il ne faut pas doubler la quantité de solution appliquée pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

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

Symptômes

DALACIN T contient de l'isopropanol. En cas d'ingestion accidentelle, il faut envisager la possibilité d'une absorption générale.

Le phosphate de clindamycine utilisé en préparation topique peut être absorbé par la peau en quantité suffisante pour produire des effets indésirables généraux tels que les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La demi-vie biologique de la clindamycine est de 2,4 heures dans le sérum.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la clindamycine. En cas d'ingestion accidentelle, l'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Un traitement de soutien général est recommandé.

En cas de contact accidentel avec des surfaces sensibles (yeux, peau abrasée, muqueuses) ou d'application excessive de DALACIN T, rincer abondamment la région touchée à l'eau froide (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La clindamycine est un antibiotique de la classe des lincosamides qui inhibe la synthèse protéique bactérienne. Elle a des effets sur le mécanisme d'assemblage des ribosomes, de même que sur le processus de traduction en ciblant précisément la boucle peptidyl-transférase du domaine V de l'ARN ribosomique 23S dans la sous-unité ribosomique 50S, site de la formation de la liaison peptidique durant la phase d'élongation de la protéine (transpeptidation ou translocation) et de l'hydrolyse du peptidyl-ARNt durant les dernières étapes de la synthèse des protéines bactériennes. La clindamycine pourrait également inhiber la fixation des aminoacyl-ARNt au ribosome (décodage). Le phosphate de clindamycine est inactif *in vitro*, mais *in vivo*, il est transformé par hydrolyse rapide en clindamycine, un composé exerçant une activité antibiotique. *In vitro*, la clindamycine se révèle active contre les isolats des bacilles Gram positif anaérobies non sporulés, dont *Propionibacterium acnes*, ce qui peut expliquer son efficacité contre l'acné. On a démontré l'activité de la clindamycine dans le sérum, dans l'urine et dans les extraits de comédons de personnes souffrant d'acné.

La concentration moyenne d'antibiotique actif dans les extraits de comédons après l'application de DALACIN T (phosphate de clindamycine) pendant 4 semaines était de 597 µg/g de comédons (extrêmes : 60 et 1490 µg/g). La clindamycine inhibe *in vitro* les cultures de *Propionibacterium acnes* examinées.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Température :

DALACIN T (solution topique de phosphate de clindamycine) doit être conservé à une température ambiante stable (entre 15 et 30 °C).

Lumière :

La solution doit être conservée à l'abri des sources de chaleur et de la lumière.

Autre :

- Garder le médicament en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- La solution DALACIN T est inflammable. Tenez-la loin des flammes.
- Ne pas congeler.
- Ranger le flacon en position verticale.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de DALACIN T (solution topique de phosphate de clindamycine) contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 10 mg de clindamycine. La solution contient également de l'isopropanol à 50 % v/v, du propylène glycol et de l'eau purifiée. Le pH est ajusté, au besoin, avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

DALACIN T est présenté en flacons de 30 et de 60 mL. Le flacon est accompagné d'un tampon applicateur (à insérer dans le goulot du flacon) et d'un capuchon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

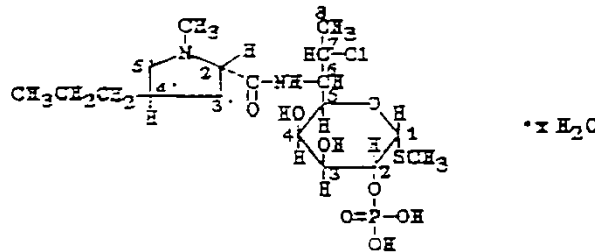
Dénomination commune : Phosphate de clindamycine

- Dénomination chimique :
- (1) 2-(dihydrogénophosphate) du 7 chloro-6,7,8 tridéoxy 6-(*trans*-1-méthyl-4-propyl-L-prolinamido)-1-thio-L-*thréo*- α -D-*galacto*-octopyranoside de méthyle hydrate
 - (2) 2-(dihydrogénophosphate) de la (7*S*)-7-chloro-7-déoxylincomycine hydrate
 - (3) 2-phosphate de la clindamycine hydrate

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

Masse moléculaire : 505

Formule développée :



Description : Le phosphate de clindamycine est un ester hydrosoluble de la clindamycine et de l'acide phosphorique. L'ester intact est essentiellement inactif comme antibiotique.

Il faut une hydrolyse chimique ou enzymatique du phosphate de clindamycine pour obtenir l'activité antibiotique de la clindamycine base. Le phosphate de clindamycine est une poudre cristalline hygroscopique blanche ou blanchâtre, dont le point de fusion et de décomposition est d'environ 175 °C. Il a 2 protons acides ($pK_1 = 0,964$ et $pK_2 = 6,081$). Le coefficient de partage est de 0,03. Le pH d'une solution de 10 mg/mL dans l'eau se situe entre 3,5 et 4,5.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les études in vitro utilisant de la peau humaine prélevée lors d'amputations de jambe indiquent qu'environ 5 à 10 % d'une application unique d'une solution de clindamycine-³H à 1 % pénètrent dans l'épiderme. L'application du produit 2 fois par jour a augmenté la quantité totale de clindamycine pénétrant dans la peau, augmentation qui n'a pas été observée dans le cas de l'application 3 fois par jour.

Les concentrations plasmatiques de clindamycine étaient décelables ($\geq 0,5$ ng/mL) chez 5 patients sur 6 lorsque du phosphate de clindamycine à 1 % a été appliqué sur environ 300 cm² du visage toutes les 12 heures (6 doses). Les concentrations plasmatiques maximales allaient de 0 à 3 ng/mL, soit des valeurs 1000 fois inférieures aux concentrations maximales obtenues après l'administration de 600 mg de phosphate de clindamycine par voie intraveineuse ou de 300 mg de chlorhydrate de clindamycine par voie orale.

On a trouvé du phosphate de clindamycine dans les urines des 6 patients, à des concentrations comprises entre moins de 1 ng/mL et 53 ng/mL. Étant donné que la dose totale cumulée de phosphate de clindamycine appliquée sur la peau était de 60 mg, le pourcentage de la dose retrouvé dans les urines est de 0,156 % (entre 0,08 et 0,34 %).

On a montré que la clindamycine pénètre dans les comédons. Lorsque 9 patients ont été traités par du phosphate de clindamycine topique à 1 %, 2 fois par jour pendant 16 semaines, on a trouvé chez tous ces patients au moins 1 comédon témoignant de la bioactivité de la clindamycine. En outre, on a effectué des cultures quantitatives de comédons d'acné prélevés chez 5 patients traités par la clindamycine et 8 patients traités par l'excipient. La clindamycine a produit des nombres de colonies de *P. acnes* significativement réduits aux semaines 6, 12 et 14.

On a vérifié la sensibilité à la clindamycine dans 35 isolats de *P. acnes* provenant des patients traités par la clindamycine. On n'a noté aucune augmentation progressive de la CMI dans les spécimens prélevés au cours de la période d'observation (16 semaines de traitement plus 12 semaines après le traitement). La CMI la plus importante observée était de 0,39 µg/mL.

Chez 4 patients traités par du phosphate de clindamycine topique, on a trouvé des souches résistantes de *Staphylococcus aureus* et d'entérocoques durant le traitement. Les deux tiers de ces souches avaient disparu dans les 8 semaines suivant le traitement. Toutes les souches de *Propionibacterium acnes* étaient sensibles à la clindamycine et le sont demeurées pendant toute la période de traitement de 8 semaines.

On n'a remarqué aucun changement dans la flore colique des patients traités par le phosphate de clindamycine topique. On n'a noté aucune augmentation de la résistance à la clindamycine dans la flore colique.

Une étude comparative du pouvoir irritant montre que l'acide rétinoïque est le plus irritant, suivi du chlorhydrate de clindamycine à 1 % et du peroxyde de benzoyle. Aucun pouvoir irritant n'a été décelé dans le cas du phosphate de clindamycine ni dans celui d'une crème de soufre à 3 %.

On a évalué le risque de dermatite de contact allergique chez 102 personnes en utilisant du phosphate de clindamycine à 1 % ou à 3 %. Au test de provocation, toutes les réactions ont été négatives.

On a vérifié le risque de sensibilisation associé à une solution de phosphate de clindamycine à 1 % par le test de Draize avec l'ajout d'une irradiation par les ultraviolets. Aucun sujet n'a présenté de signes de sensibilisation allergique par contact ou photoallergique.

MICROBIOLOGIE

Le phosphate de clindamycine est inactif *in vitro*, mais *in vivo*, il est transformé par hydrolyse rapide en clindamycine, un composé exerçant une activité antibiotique. *In vitro*, la clindamycine se révèle active contre les isolats de *Propionibacterium acnes*.

Propriétés pharmacodynamiques

L'efficacité de l'antibiotique contre l'agent pathogène est liée au pourcentage de temps pendant lequel sa concentration se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI), soit $\%T > CMI$.

Résistance

La résistance de *Propionibacterium acnes* à la clindamycine peut être causée par des mutations de l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique ou par la méthylation de certaines bases nucléotidiques de l'ARN ribosomique (ARNr) 23S de la sous-unité 50S bactérienne. Ces altérations peuvent engendrer une résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines du groupe B (phénotype MLSB). En présence d'isolats résistants aux macrolides, il convient de rechercher une résistance acquise à la clindamycine par la méthode de diffusion en gélose en double disque (D-test). Une résistance croisée peut apparaître entre la clindamycine et la lincomycine.

La prévalence des cas de résistance acquise pourrait varier selon les régions et dans le temps pour certaines espèces; par conséquent, il est souhaitable de prendre en considération les données locales sur la résistance, en particulier pour le traitement des infections sévères. Au besoin, il convient d'obtenir les conseils de spécialistes lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent pour au moins certains types d'infections est discutable. En particulier, le diagnostic microbiologique avec vérification de l'agent pathogène et de sa sensibilité à la clindamycine est recommandé en présence d'une infection sévère ou en cas d'échec du traitement.

La résistance se définit habituellement selon les critères d'interprétation de la sensibilité (seuils de résistance) établis par les organismes de réglementation – le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ou l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – pour les antibiotiques administrés par voie générale. La pertinence de ces critères pourrait être moindre pour la clindamycine administrée par application topique. Sans mentionner spécifiquement la clindamycine, l'EUCAST indique que pour définir la résistance aux antibiotiques administrés par application topique, la détermination des seuils épidémiologiques (ECOFF) serait préférable à l'utilisation des seuils cliniques établis pour l'administration par voie

générale. L'EUCAST n'a toutefois pas publié les données sur la répartition des CMI et l'ECOFF pour *P. acnes*. Selon les corrélations entre les résultats cliniques de personnes souffrant d'acné et les CMI de clindamycine dans leurs isolats de *P. acnes*, des valeurs aussi élevées que 256 mg/L indiquaient une sensibilité à la clindamycine administrée par application topique.

Le CLSI a publié les valeurs extrêmes de la CMI pour un nombre limité (58) d'isolats cliniques de *P. acnes* recueillis entre 2010 et 2012 dans des hôpitaux des États-Unis; 91 % de ces isolats étaient sensibles à la clindamycine (CMI \leq 8 mg/L). Une récente étude de surveillance faite en Belgique (2011-2012) a porté sur des bactéries anaérobies, dont 22 isolats de *P. acnes*; 95,5 % de ces bactéries étaient sensibles à la clindamycine. Selon une précédente étude de surveillance européenne, laquelle incluait 304 isolats de *P. acnes*, le taux de résistance à la clindamycine s'élevait à 15 %. Toutefois, dans cette étude, le seuil était fixé à 0,12 mg/L; selon le seuil actuel de 4 mg/L, aucun isolat n'était résistant.

Valeurs seuils

Les seuils de résistance établis par le CLSI et l'EUCAST pour les bactéries anaérobies à Gram positif figurent ci-dessous. Même si la présentation des valeurs différait entre ces deux organismes, ces seuils sont équivalents, le CLSI ayant reconnu une catégorie de sensibilité intermédiaire (4 mg/L). Comme précisé ci-dessus, ces seuils concernent le traitement d'infections générales.

Seuil de résistance à la clindamycine administrée par voie générale, établi par l'EUCAST

Agent pathogène	Sensible	Résistant
Bactéries anaérobies à Gram positif (à l'exclusion de <i>Clostridium difficile</i>)	\leq 4 mg/L	$>$ 4 mg/L

Seuil de résistance à la clindamycine administrée par voie générale, établi par le CLSI

Agent pathogène	Sensible	Résistant
Bactéries anaérobies	\leq 2 mg/L	\geq 8 mg/L

TOXICOLOGIE

Études chez l'animal

On a appliqué à des rats une solution de phosphate de clindamycine à 1 %, 1 fois par jour, et une solution à 3 %, 3 fois par jour, pendant 21 jours. On n'a noté aucun signe d'inflammation, d'hyperplasie, de parakératose, d'hémorragie ou d'œdème dans la partie traitée. Lors de l'étude portant sur la solution à 3 %, on a noté chez les femelles une légère augmentation de poids et une légère diminution de la numération des leucocytes et des hétérophiles, ainsi qu'une légère

réduction du rapport poids du foie/poids corporel (à 21 jours) par rapport aux animaux témoins. On a noté une bioactivité sérique immédiatement après la dernière application aux teneurs de 1 % et de 3 %. Toutefois, lors de l'étude à 3 %, on a noté une bioactivité dans la peau et les urines, ainsi que des traces dans les os longs, 5 jours après la dernière application. On n'a noté aucune différence d'absorption entre les animaux dont la peau était intacte ou abrasée.

On a appliqué une solution topique de chlorhydrate de clindamycine à 1 % à des chiens tous les jours, pendant 21 jours. On n'a noté ni lésion cutanée ni signe d'absorption chez le chien.

On a appliqué une solution de chlorhydrate de clindamycine à 3 % à des cochons 3 fois par jour, pendant 21 jours. On n'a noté aucune irritation cutanée. Cinq jours après le traitement, on notait la présence d'une bioactivité résiduelle dans la peau traitée, largement limitée à l'épiderme.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

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-fœtal ont été observés uniquement aux doses ayant causé une toxicité maternelle.

Pouvoir mutagène

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.

Application dans les yeux

On a administré à des rats une solution de chlorhydrate de clindamycine ou de phosphate de clindamycine à 1 % dans les yeux pendant 20 jours. On n'a noté aucun signe d'irritation ou d'inflammation oculaire. Chez le lapin, l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de clindamycine à 1 % dans les yeux a provoqué une irritation légère ou modérée, semblable à celle qu'on a observée avec l'excipient utilisé comme agent témoin.

RÉFÉRENCES

1. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, Abell E, LeZotte LA, Pochi PE, Shupack JL, Sigafos RB, Stoughton RB, Voorhees JJ. Topical Clindamycin Therapy for Acne Vulgaris: A Cooperative Clinical Study. *Arch Dermatol* 1981;117(8):482-5.
2. Resh W, Stoughton RB. Topically applied antibiotics in acne Vulgaris. *Arch Dermatol* 1976;112:182-4.
3. Stoughton RB. Topical antibiotics for acne vulgaris: Current usage. *Arch Dermatol* 1979;115:486-9.
4. Stoughton RB, Resh W. Topical clindamycin in the control of acne vulgaris. *Cutis* 1976;17:551-4.
5. Stoughton RB, Cornell RC, Gange RW, Walter JF. Double-blind Comparison of Topical 1 Percent Clindamycin Phosphate (Cleocin T) and Oral Tetracycline 500 mg/Day in the Treatment of Acne. *Cutis* 1980;26(4):424-5 & 429.
6. Thomsen RJ, Stranieri A, Knutson D, Strauss J. Topical Clindamycin Treatment of Acne. Clinical, Surface Lipid Composition, and Quantitative Surface Microbiology Response. *Arch Dermatol* 1980;116(9):1031-4.
7. Borglud E, Hagermark O, Nord C. Impact of topical clindamycin and systemic tetracycline on the skin and colon microflora in patients with acne vulgaris. *Scand J Infect Dis* 1984;43:76-81.
8. Puhvel SM. Effects of treatment with erythromycin 1.5% topical solution or clindamycin phosphate 1% topical solution on *P. acnes* counts and free fatty acid levels. *Cutis* 1983;31:339-42.
9. Leyden JL, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(4):822-7.
10. Parry MF and Rha C-K. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122: 583-4.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr DALACIN^{MD} T

(solution topique de phosphate de clindamycine, USP)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DALACIN T et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc 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 DALACIN T sont disponibles.

Les antibiotiques comme DALACIN T 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 de traitement, il est important de continuer à prendre DALACIN T en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de DALACIN T peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par DALACIN T (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Pourquoi utilise-t-on DALACIN T?

DALACIN T est destiné au traitement des boutons (acné vulgaire).

Comment DALACIN T agit-il?

DALACIN T contient de la clindamycine, qui contribue à empêcher les bactéries associées à l'acné de se multiplier. Cela aide à atténuer l'acné.

Quels sont les ingrédients de DALACIN T?

Ingrédient médicinal : Phosphate de clindamycine.
Ingrédients non médicinaux : Isopropanol à 50,0 % (p/v) (500 mg), propylène glycol à 5,0 % (p/v) (50 mg).

Sous quelles formes se présente DALACIN T?

Chaque mL de la solution DALACIN T contient 10 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine). DALACIN T est une solution limpide et incolore offerte en flacons de 30 ou 60 mL. Un applicateur (à insérer dans le goulot du flacon) et un capuchon sont fournis avec le flacon.

DALACIN T ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique (hypersensible) :
 - o à la clindamycine;
 - o à la lincomycine;
 - o aux autres ingrédients du produit (voir la liste des ingrédients non médicinaux);
- vous avez des antécédents :
 - o de maladie de Crohn;

- o de rectocolite hémorragique (inflammation de l'intestin);
- o d'inflammation de l'intestin (colite post-antibiothérapie).

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 DALACIN T. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire durant votre traitement par DALACIN T.

Autres mises en garde :

DALACIN T est réservé à l'usage externe; il ne doit pas être administré par la bouche, ni dans le vagin ou dans les yeux. Éviter tout contact avec les yeux, la bouche, les lèvres, les autres muqueuses, ou encore avec les surfaces cutanées présentant des éraflures.

DALACIN T ne doit pas être utilisé par les enfants de moins de 12 ans.

Inflammabilité

La solution DALACIN T est inflammable (elle peut prendre feu). Vous ne devez pas fumer ni vous trouver près d'une flamme pendant son application et immédiatement après.

Femmes qui allaitent

Si vous allaitez ou prévoyez le faire durant votre traitement par DALACIN T, consultez votre médecin. DALACIN T peut passer dans le lait maternel. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre le médicament pendant que vous allaitez. S'il vous dit que vous pouvez prendre DALACIN T pendant que vous allaitez, vous devez surveiller l'apparition possible de certains effets secondaires chez votre bébé, comme de la diarrhée, une infection dans la bouche (muguet : lésions blanches dans la bouche de votre bébé), un érythème fessier ou du sang dans les selles. Si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces signes, parlez à votre médecin et au médecin de votre bébé.

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 DALACIN T :

- l'érythromycine;
- les aminosides (gentamycine);
- les relaxants musculaires (agents de blocage neuromusculaire) utilisés lors d'interventions chirurgicales.

Si vous utilisez d'autres produits topiques contenant de l'alcool, tels que :

- des nettoyants;
- des savons médicamenteux; ou
- des cosmétiques;

ils peuvent causer une sécheresse ou une irritation de la peau.

Dose habituelle :

Appliquez une mince couche de DALACIN T sur la région affectée par l'acné 2 fois par jour.

Comment utiliser DALACIN T?

Avant d'appliquer le médicament

Lavez bien la région affectée, mais délicatement, avec de l'eau tiède et un savon doux. Lavez deux ou trois fois par jour avec un nettoyant non médicamenteux, à moins que la peau ne soit grasse.

Ensuite, rincez à fond et asséchez en tapotant.

Après le rasage, attendez environ 30 minutes. L'alcool contenu dans le médicament peut irriter la peau fraîchement rasée.

Mettre en place le tampon applicateur :

1. Dévissez le capuchon plat et jetez-le.
2. Poussez fermement le tampon applicateur dans le goulot du flacon.
3. Resserrez fermement le capuchon de l'applicateur.

Il se peut que votre pharmacien ait déjà préparé votre flacon. Dans ce cas, le tampon applicateur est prêt à l'emploi.

Appliquer DALACIN T

Appliquez directement sur la peau à l'aide du tampon applicateur. Inclinez le flacon et pressez le tampon applicateur fermement contre la peau en tamponnant. Pour diminuer l'écoulement de la solution, appuyez moins fort sur le tampon.

Il faut appliquer une légère couche non seulement sur les boutons, mais aussi sur toute la région affectée par l'acné. Évitez tout contact avec les yeux, le nez ou la bouche.

Si le médicament entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement, délicatement et abondamment à l'eau froide. Si, malgré tout, vos yeux vous brûlent ou vous font mal, consultez un médecin immédiatement.

Après l'application du médicament, attendez au moins 2 heures pour vous laver.

Vous devez vous laver les mains après avoir appliqué le médicament.

Si vous répondez bien au traitement, vous pourriez constater une amélioration après 8 semaines. Si vous devez utiliser le médicament pendant plus de 12 semaines, consultez votre médecin.

Surveillez les signes de sécheresse ou d'irritation de la peau si vous utilisez le médicament avec d'autres produits topiques.

IMPORTANT : Ce médicament a été prescrit à VOTRE intention. N'en donnez à personne d'autre, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres, car ce produit pourrait nuire à sa santé.

Surdose :

Si vous pensez avoir appliqué une trop grande quantité de DALACIN T, 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.

En cas d'ingestion accidentelle, il faut envisager la possibilité d'une absorption de l'isopropanol par l'organisme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer le médicament à l'heure habituelle, faites-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine application, attendez plutôt ce moment-là. Il ne faut pas doubler la quantité de médicament appliqué pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DALACIN T?

DALACIN T peut causer des effets secondaires, entre autres :

- peau sèche ou squameuse;
- peau qui pèle;
- sensation de brûlure ou de picotement;
- douleur aux yeux;
- démangeaisons, urticaire, rougeurs et symptômes gastro-intestinaux (indigestion et flatulence).

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- rougeur ou autres signes d'irritation que vous n'aviez pas avant d'utiliser ce médicament.

Il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin) si vous présentez :

- une diarrhée sévère (liquide ou contenant du sang), accompagnée ou non :
 - de douleurs abdominales; ou
 - de sensibilité.

Si cela vous arrive, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Éruption cutanée Réactions cutanées : démangeaison, desquamation, sécheresse, coup de soleil		√	
FRÉQUENT Diarrhée		√	
RARE Nausées, douleurs abdominales, vomissements		√ √	
FRÉQUENCE INCONNUE Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée sévère 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

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 : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- 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 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
Garder loin des sources de chaleur et de l'éclairage direct.
Protéger du gel.
Ranger en position verticale.

Pour en savoir plus sur DALACIN T :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>) ou en appelant Pfizer Canada SRI au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 16 août 2019