

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CLINDAMYCINE-150

Pr CLINDAMYCINE-300

Chlorhydrate de clindamycine en gélules USP

150 mg et 300 mg

Antibiotique

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9

DATE OF REVISION:
25 juillet 2019

Numéro de contrôle : 230273

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	17
MICROBIOLOGIE	18
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L’INTENTION DES PATIENTS	28

Pr **CLINDAMYCINE-150**

Pr **CLINDAMYCINE-300**

Chlorhydrate de clindamycine en gélules USP

150 mg et 300 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule de clindamycine à 150 mg et 300 mg	Acide stéarique et talc. Enveloppe des gélules : 150 mg et 300 mg : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane et gélatine. 150 mg seulement : jaune FD&C n° 5, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33 et rouge FD&C n° 40. L'encre comestible de l'enveloppe des gélules contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, gomme laque-45 % (estérifiée à 20 %), hydroxyde d'ammonium à 28 %, propylèneglycol et siméthicone.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CLINDAMYCINE (chlorhydrate de clindamycine) est indiqué dans le traitement des infections graves causées par des bactéries anaérobies sensibles comme les espèces du genre *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, les streptocoques anaérobies, les espèces du genre *Clostridium* et les streptocoques microaérophiles.

CLINDAMYCINE est aussi indiqué dans le traitement des infections graves dues aux germes Gram positifs sensibles (staphylocoques, y compris les staphylocoques sécréteurs de pénicillinase, les streptocoques et les pneumocoques), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le micro-organisme est résistant à d'autres antibiotiques.

CLINDAMYCINE est indiqué dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* qui survient chez les patients sidéens. 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.

CLINDAMYCINE est indiqué pour la prophylaxie contre les streptocoques alpha-hémolytiques (groupe *viridans*) avant une chirurgie dentaire, orale ou des voies respiratoires supérieures.

- a) Pour la prophylaxie 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, prothèses valvulaires cardiaques, antécédents d'endocardite bactérienne, cardiomyopathie hypertrophique, anastomoses systémopulmonaires chirurgicales, prolapsus valvulaire mitral avec régurgitation valvulaire ou prolapsus valvulaire mitral sans régurgitation, mais associé à un épaississement ou à une distension valvulaire.
- b) Les patients prenant de la pénicilline par voie orale pour la prévention ou la récurrence de fièvre rhumatismale devraient également prendre un autre agent, comme la clindamycine, pour prévenir une endocardite bactérienne.

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (*pour les enfants pesant au moins 40 livres [18,2 kg] et capables d'avalier les gélules*) : 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 au médicament et préserver l'efficacité de CLINDAMYCINE et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser CLINDAMYCINE seulement pour traiter ou prévenir 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 la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

CLINDAMYCINE (chlorhydrate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité avérée à la clindamycine, à la lincomycine, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience clinique, l'emploi de CLINDAMYCINE est contre-indiqué chez le nouveau-né (nourrisson de moins de 30 jours). Pour connaître la liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, 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 indésirables hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la dose de primaquine et/ou de CLINDAMYCINE en gélules (voir **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

CLINDAMYCINE (chlorhydrate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux personnes atopiques.

Comme la diffusion de CLINDAMYCINE dans le liquide céphalorachidien est limitée, on ne doit pas utiliser cet antibiotique pour le traitement de la méningite.

Les gélules à 150 mg contiennent du jaune FD&C n° 5 (tartrazine) qui peut causer des réactions de type allergique (y compris l'asthme) chez certaines personnes sensibles. Bien que la sensibilité au jaune FD&C n° 5 (tartrazine) soit peu courante dans la population générale, on l'observe souvent chez les patients qui présentent également une hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

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

Le chlorhydrate de clindamycine 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 le 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 plus de 2 mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les traitements 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 peuvent être une cause fréquente de morbidité et de mortalité significatives. Les MACD peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

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 huit heures ne devrait que rarement se traduire par l'accumulation de clindamycine dans l'organisme. Par conséquent, on considère qu'une réduction de la dose n'est généralement pas nécessaire en cas de maladie hépatique. Il convient d'effectuer une évaluation périodique du taux d'enzymes hépatiques durant le traitement chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave.

Systeme 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 médicamenteuse) ainsi que des réactions cutanées comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Si une réaction d'hypersensibilité se produit, il faut cesser l'administration du chlorhydrate de clindamycine et instaurer un traitement approprié (voir **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction rénale

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie du chlorhydrate de clindamycine 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 de la clindamycine à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Populations particulières

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

La clindamycine ne doit pas être employée durant la grossesse, sauf si son administration est absolument nécessaire et que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Chez l'humain, la clindamycine traverse la barrière placentaire. Après l'administration de doses multiples, les concentrations dans le liquide amniotique correspondent à environ 30 % des concentrations dans le sang de la mère. La clindamycine est largement distribuée dans les tissus fœtaux, la plus forte concentration se trouvant dans le foie.

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 qui ont été traités, mais cette réaction n'a été observée chez aucune autre lignée de souris ni aucune autre espèce et pourrait donc constituer un effet spécifique à cette lignée. Des études de toxicité sur la fonction reproductrice effectuées chez le rat et le lapin au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine n'ont pas révélé de diminution de la fertilité ni de lésion fœtale dues à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle. Cependant, les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'être humain.

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

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

Pédiatrie : Les enfants devraient faire l'objet d'une évaluation quant à leur capacité à avaler les gélules de CLINDAMYCINE. Si un enfant est incapable d'avalier correctement une gélule, il ne faut pas lui donner CLINDAMYCINE en gélules et lui proposer une forme posologique qui lui convient.

Surveillance et essais de laboratoire

En cas d'administration concomitante avec la primaquine, il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour surveiller d'éventuelles toxicités hématologiques.

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

Comme pour tout antibiotique, il faut effectuer des cultures et 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 du médicament pour les trois préparations de clindamycine (clindamycine en gélules, clindamycine en granules 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 = 1 787).

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 regroupés par organe ou appareil, selon la classification MedDRA.

Tableau 1. Effets indésirables du médicament survenus chez ≥ 1 % des patients traités par la clindamycine durant les essais cliniques initiaux

Effet indésirable Système, appareil ou organe/Terme préférentiel	Clindamycine N^{bre} total = 1 787¹ n (%)
Affections gastro-intestinales Diarrhée	26 (1,45)
Investigations Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	66 (3,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Éruption maculopapuleuse	21 (1,18)

¹ Chlorhydrate de clindamycine en gélules, n = 851; chlorhydrate de clindamycine en granules pour solution orale, n = 340; chlorhydrate de clindamycine pour injection, n = 596.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie.

Affections gastro-intestinales : nausées, douleur abdominale et vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site 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 du médicament signalés après la commercialisation du produit

Des événements indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de préparations de clindamycine (clindamycine en gélules, clindamycine en granules 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique : 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.

Affections cardiaques : des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration rapide du produit par voie intraveineuse ont été signalés.

Affections gastro-intestinales : 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'œsophagite et d'ulcère œsophagien associés aux préparations orales ont été signalés.

Troubles généraux et anomalies au site 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.

Affections hépatobiliaires : jaunisse.

Affections 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 médicamenteuse).

Infections et infestations : colite à *Clostridium difficile*.

Affections musculo-squelettiques : polyarthrite.

Affections du rein et des voies urinaires : dysfonctionnement rénal mis en évidence par une azotémie, une oligurie et/ou une protéinurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (TEN), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, dermatite bulleuse, dermatite vésiculo-bulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), œdème de Quincke.

Affections 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 la CYP3A4 et de la CYP3A5 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 la clindamycine et de médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes CYP 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, mais 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

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction.

Tableau 2

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents bloquant la transmission neuromusculaire Exemples : atracurium, doxacurium, pancuronium, vécuronium.	ÉDC	On a montré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire.	Il faut faire preuve de prudence chez les patients recevant ces agents de façon concomitante.
Aminosides	T	Selon les données disponibles, la clindamycine inhibe l'activité bactéricide des aminosides <i>in vitro</i> . On n'a pas démontré l'existence d'un tel antagonisme <i>in vivo</i> .	
Érythromycine	T	Les études <i>in vitro</i> ont permis de mettre en évidence un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. La clindamycine et l'érythromycine peuvent entrer en compétition pour le même site de liaison des protéines dans les bactéries.	Comme cette situation risque d'avoir des conséquences cliniques importantes, il faut éviter d'administrer ces deux médicaments de façon concomitante.
Inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	La clairance de la clindamycine peut être réduite.	
Inducteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	La clairance de la clindamycine peut être augmentée.	Surveiller la perte d'efficacité.
Inducteurs puissants de la CYP3A4 comme la rifampicine	ÉDC et ÉC	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 : ÉDC = étude de cas; ÉC = essai clinique, T = théorique.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'efficacité de la clindamycine doit être surveillée étroitement chez les patients qui prennent de la clindamycine et du millepertuis de façon concomitante, car ce dernier est un inducteur de la CYP3A4.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a établi aucune interaction avec des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de CLINDAMYCINE chez les patients atteints d'une maladie rénale. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de CLINDAMYCINE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la fonction hépatique et la fonction rénale sont normales (corrigées selon l'âge).

Posologie recommandée et modification 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 au moins 40 livres [18,2 kg] et capables d'avaler les gélules) :

On peut choisir l'une des posologies suivantes, selon la gravité de l'infection :

1. de 8 à 16 mg/kg/jour (de 4 à 8 mg/lb/jour);
2. de 16 à 20 mg/kg/jour (de 8 à 10 mg/lb/jour).

Les gélules de CLINDAMYCINE ne conviennent pas aux enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules entières. Comme les gélules ne permettent pas d'obtenir des doses exactes en mg/kg, il pourrait être nécessaire, dans certains cas, d'utiliser la clindamycine en granules pour solution orale.

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

CLINDAMYCINE (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 option de remplacement, on peut administrer de la clindamycine (phosphate de clindamycine) pour injection 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 indésirables hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la dose de primaquine et/ou de CLINDAMYCINE en gélules.

Prévention de l'endocardite

Adultes : 300 mg par voie orale 1 heure avant le début de l'intervention, suivie d'une dose de 150 mg 6 heures après la dose initiale.

Enfants : Recommander une autre forme posologique, car les gélules pourraient ne pas convenir. Il peut s'avérer nécessaire de faire appel à la forme posologique appropriée.

Remarque : En présence d'infections à streptocoques β -hémolytiques, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de fièvre rhumatismale 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

CLINDAMYCINE en gélules peut être pris aux repas, car les aliments n'altèrent que très peu son absorption.

Pour éviter le risque d'irritation de l'œsophage, on doit prendre les gélules CLINDAMYCINE avec un grand verre d'eau.

SURDOSAGE

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

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures de soutien générales sont recommandées.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Toutefois, on pourrait s'attendre dans un tel cas à la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Au cours des essais cliniques, un enfant de 3 ans, à qui on avait administré une dose de 100 mg/kg de chlorhydrate de clindamycine pendant cinq jours, a eu des douleurs abdominales légères et de la diarrhée. Par contre, on n'a observé aucun effet secondaire chez un garçon de 13 ans ayant reçu une dose de 75 mg/kg pendant cinq jours. Dans ces deux cas, les épreuves de laboratoire sont demeurées normales.

Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne constituent des moyens efficaces 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La clindamycine est un antibiotique de la classe des lincosamides. Elle inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité ribosomale 50S, altérant ainsi l'assemblage des ribosomes et le processus de traduction. Aux doses usuelles *in vitro*, la clindamycine est bactériostatique.

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 absorbée (90 %) par le tractus gastro-intestinal et les concentrations sériques maximales sont atteintes en 45 minutes environ. Après l'administration d'une dose unique de 150 mg, la concentration sérique maximale chez l'adulte est en moyenne de 2,74 mcg/mL. Six heures après l'administration d'une dose unique de 150 mg, on a noté des concentrations moyennes efficaces sur le plan thérapeutique de 0,73 mcg/mL.

La prise d'aliments ne modifie pas sensiblement l'absorption de la clindamycine. L'administration d'une dose orale unique de 250 mg de clindamycine à un patient à jeun a produit une concentration sérique maximale de 3,1 g/mL après 45 minutes, alors que cette concentration était de 2,4 mcg/mL lorsque la même dose était administrée avec des aliments. On a obtenu une concentration sérique maximale de 2,8 mcg/mL lorsque la dose de 250 mg était administrée une heure après la prise d'aliments, mais ce taux n'a été atteint que deux heures après l'administration du médicament. L'administration d'une dose de 250 mg à un patient à jeun, alimenté une heure après la prise du médicament, a produit une concentration sérique maximale de 3,1 mcg/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 sériques thérapeutiques).

Après l'administration d'une dose de 150 mg, les concentrations sériques de clindamycine de trois patients étaient de 2,25 mcg/mL après 2 heures, puis ont diminué jusqu'à 1,5 mcg/mL après 4 heures. Au cours de cette période, les concentrations d'antibiotique dans le liquide synovial, qui étaient de 1 mcg/mL après 2 heures, sont demeurées inchangées pendant les 2 dernières heures d'observation qui ont suivi.

La clindamycine est largement distribuée dans les liquides et les tissus de l'organisme. Les concentrations sériques maximales sont rapidement atteintes, comme il est mentionné plus haut. Les concentrations de clindamycine dans divers tissus prélevés chez des adultes subissant une intervention chirurgicale ont été déterminées (**Tableau 3**).

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

Tableau 3

Spécimen	Nombre de spécimens	Concentration sérique moyenne	Concentration moyenne dans le liquide (mcg/mL)	Concentration dans les tissus (mcg/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 clindamycine est principalement oxydée 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, la demi-vie d'élimination augmente, s'établissant à 4,0 heures environ (plage de 3,4 à 5,1 heures) chez les personnes âgées et à 3,2 heures (plage de 2,1 à 4,2 heures) chez les jeunes adultes.

Chez l'adulte, la quantité de clindamycine retrouvée dans l'urine 48 heures après l'administration d'une dose unique de 150 mg représente 10,9 % de la dose administrée (plage de 4,8 à 12,8 %). Ces mesures, obtenues par dosage biologique, de même que le pourcentage de médicament recueilli et sa concentration dans l'urine varient sensiblement. La concentration de clindamycine recueillie dans l'urine au cours des 24 premières heures suivant l'administration d'une dose unique de 50 mg allait de 8 à 25 mcg/mL d'urine.

On a également déterminé le taux d'élimination de la clindamycine dans les fèces. Au cours d'une étude de trois semaines, on en a retrouvé en moyenne 283 mcg/g dans les fèces des patients à qui on avait administré 1 gramme de clindamycine par jour. Les patients ayant reçu 2 grammes de lincomycine par jour dans des conditions similaires avaient une moyenne de 3 980 mcg/g dans les fèces. Après l'administration d'une dose unique de 250 mg de clindamycine, les études ont montré que seulement 2,7 % de la dose est éliminée dans les fèces au cours d'une période de 48 à 96 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température :

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

Autre :

Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction spéciale relative à la manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CLINDAMYCINE-150 (chlorhydrate de clindamycine) à 150 mg : Chaque gélule de gélatine dure, constituée d'un corps lavande et d'une coiffe marron opaque, portant l'inscription « 150 », contient 150 mg de clindamycine base. Offert en bouteilles de 100 gélules. Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide stéarique, enveloppes des gélules en gélatine (corps couleur lavande n° 3 et coiffe marron opaque) et talc.

CLINDAMYCINE-300 (chlorhydrate de clindamycine) à 300 mg : Chaque gélule de gélatine dure, constituée d'un corps bleu clair opaque et d'une coiffe bleu clair opaque, portant l'inscription « 300 », contient 300 mg de clindamycine base. Offert en bouteilles de 100. Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide stéarique, enveloppes des gélules en gélatine (corps couleur bleu clair opaque n° 1 et coiffe bleu clair opaque) et talc.

Enveloppe des gélules : 150 mg et 300 mg : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane et gélatine. 150 mg seulement : jaune FD&C n° 5, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33 et rouge FD&C n° 40.

L'encre comestible de l'enveloppe des gélules contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, gomme laque-45 % (estérifiée à 20 %), hydroxyde d'ammonium à 28 %, propylèneglycol et siméthicone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

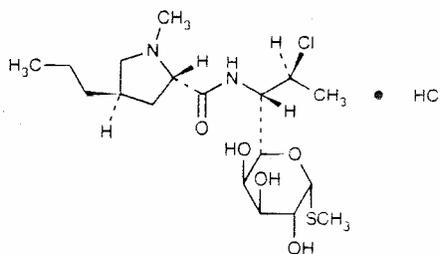
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de clindamycine USP

Nom(s) chimique(s) : 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 développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl (anhydre)

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

Description : Le chlorhydrate de clindamycine est le sel chlorhydrate hydraté de la clindamycine, une substance produite par chloration de la lincomycine qui est une poudre cristalline blanche ou quasi blanche. Il est soluble dans l'eau, la pyridine, l'éthanol et le DMF (N,N-diméthylformamide). Le chlorhydrate de clindamycine a un pH de 4,4, un pKa de 7,6, un coefficient de partage de 185 et un point de fusion qui se situe entre 141 et 143 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la clindamycine ont été mesurés et comparés à ceux obtenus après l'administration orale de gélules de CLINDAMYCINE ou de DALACIN^{MD} C (1 gélule de 300 mg). Les résultats associés aux données d'observation sont résumés ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative				
Clindamycine (dose : 1 x 300 mg) – Données d'observation – Sujets à jeun				
D'après les données sur la clindamycine				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	CLINDAMYCINE	DALACIN ^{MD} C [†]		
ASC _T (mcg•h/mL)	10,3 10,8 (34)	10,8 11,3 (32)	96,0	86,3-106,9 -
ASC _I (mcg•h/mL)	10,7 11,2 (38)	11,1 11,6 (32)	95,8	85,7-107,1
C _{max} (mcg/mL)	2,97 3,02 (20)	2,87 3,01 (34)	103,4	94,0-113,6
T _{max} (h)*	0,73 (43)	0,89 (38)	–	–
t _{1/2} (h)*	2,44 (31)	2,61 (30)	–	–
* Moyennes arithmétiques (CV en %).				
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.				
† Dalacin ^{MD} C est fabriqué par Pharmacia & Upjohn et a été acheté au Canada.				

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Trois études d'envergure sur la tolérance de doses multiples ont été menées chez des volontaires en bonne santé.

Un groupe de 216 volontaires a pris 1 ou 2 grammes par jour de clindamycine pendant 4 semaines. L'effet secondaire le plus fréquent observé chez quelques volontaires a été la diarrhée, en particulier chez ceux qui prenaient 2 grammes par jour, soit 3 fois la dose quotidienne recommandée. Mis à part le cas d'un patient qui a souffert d'une hépatite infectieuse durant l'étude, les épreuves de laboratoire n'ont montré aucune anomalie significative liée au médicament. Quelques patients ont présenté une élévation de la concentration sérique de transaminase ou de phosphatase alcaline.

Un deuxième groupe, composé de 150 volontaires, a été traité de manière semblable et les résultats de leurs épreuves de laboratoire étaient essentiellement normaux. Des audiogrammes ont été

enregistrés avant et pendant l'étude, ainsi que jusqu'à 90 jours après le traitement. Aucune modification due au médicament n'a été observée.

Un troisième groupe, composé de 172 volontaires, a été évalué dans le cadre d'une étude comparative comprenant l'administration de 500 mg q.i.d. de lincomycine, 250 mg q.i.d. d'ampicilline, 150 mg q.i.d. de clindamycine ou d'un placebo. La fréquence maximale de la diarrhée légère à modérée a été observée durant la première semaine de traitement (la fréquence la plus élevée a été celle chez les sujets traités par la lincomycine, suivie de celle chez les sujets traités par l'ampicilline, suivie de celle chez les sujets traités par la clindamycine). Durant les deuxième et troisième semaines, cette fréquence a diminué au niveau de celle des patients sous placebo, voire plus bas. Entre-temps, dans les groupes recevant la lincomycine et la clindamycine, la fréquence de la diarrhée est demeurée légèrement au-dessus de celle du groupe placebo pendant les deuxième et troisième semaines de traitement. Des éruptions cutanées sont apparues chez un patient prenant la lincomycine et chez un deuxième traité par la clindamycine. Aucun résultat anormal des épreuves de laboratoire associé au médicament n'a été signalé.

On a mesuré les taux de cholinestérases et de pseudo-cholinestérases chez cinq volontaires avant et après un traitement par 500 mg q.i.d. de clindamycine pendant 10 jours. Aucune anomalie n'a été notée.

MICROBIOLOGIE

L'efficacité est fonction du temps (T) durant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène (% T/CMI).

Résistance

La résistance à la clindamycine est le plus souvent due à une altération au site bactérien cible, par mutation de l'ARNr ou méthylation de nucléotides spécifiques dans l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S. *In vitro*, ces altérations peuvent se traduire par une résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLS_B). La résistance est parfois imputable à une altération des protéines ribosomales. Les macrolides pourraient induire une résistance à la clindamycine au sein d'isolats bactériens résistants aux macrolides. On peut vérifier la présence de résistance inductible par la méthode des disques ou par microdilution en bouillon. La modification de l'antibiotique et l'efflux actif sont des mécanismes de résistance moins fréquents. La résistance croisée entre la clindamycine et la lincomycine est complète. Comme c'est le cas avec bon nombre d'antibiotiques, la fréquence de résistance varie d'une espèce bactérienne et d'une région à l'autre. La résistance à la clindamycine est plus fréquente chez les isolats de staphylocoques résistants à la méthicilline et les isolats de pneumocoques résistants à la pénicilline que chez les micro-organismes qui sont sensibles à ces agents.

Valeurs critiques

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. Il est recommandé de procéder au diagnostic microbiologique et de tester la sensibilité de l'agent en cause à la clindamycine, surtout en cas d'infection sévère ou d'échec de l'antibiothérapie.

On définit habituellement la résistance à l'aide de seuils d'interprétation de la sensibilité (valeurs critiques) établis par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ou l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour les antibiotiques à action générale.

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 à l'antibiotique. Le **Tableau 4** 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.

Les valeurs critiques établies par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) pour les micro-organismes visés par la clindamycine figurent ci-dessous.

Tableau 4. Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine (du CLSI)						
Pathogène	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques ^a		
<i>Staphylococcus</i> spp.	S ≤ 0,5	I 1-2	R ≥ 4	S ≥ 21	I 15-20	R ≤ 14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> et autres <i>Streptococcus</i> spp.	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 19	16-18	≤ 15
Bactéries anaérobies ^b	≤ 2	4	≥ 8	s.o.	s.o.	s.o.

S = sensible; I = intermédiaire; R = résistant; s.o. = sans objet.

^a Disque contenant 2 microgrammes de clindamycine.

^b Les CMI des bactéries anaérobies ont été obtenues par la méthode de dilution en gélose.

Un cas dit « sensible » (S) indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang. Un cas dit « intermédiaire » (I) indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et qu'il faudra refaire le test si le micro-organisme n'est pas parfaitement sensible à d'autres médicaments appropriés du point de vue clinique. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de l'antibiotique est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d'entraîner des erreurs d'interprétation majeures. Un cas dit « résistant » (R) indique que l'agent pathogène n'est pas susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang; on doit alors choisir un autre traitement.

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.

Les résultats des épreuves de sensibilité normalisées doivent être validés à l'aide de souches de référence pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du matériel et des réactifs employés durant l'évaluation, ainsi que de la qualité des méthodes utilisées pour l'analyse. Les intervalles de valeurs de la CMI énumérées dans le **Tableau 5** doivent être obtenus avec la poudre de clindamycine de référence. Pour la méthode de diffusion avec un disque imprégné de 2 mcg de clindamycine, les laboratoires doivent se servir des critères précisés dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Intervalles de valeurs acceptables (selon le CLSI) du point de vue du contrôle de la qualité pour la clindamycine devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité

Souche servant au contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06 - 0,25	s.o.
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	s.o.	24 - 30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 - 0,12	19 - 25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5 - 2 ^a	s.o.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2 - 8 ^a	s.o.
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06 - 0,25 ^a	s.o.

s.o. : sans objet

ATCC[®] est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

^a Les CMI des bactéries anaérobies ont été obtenues par la méthode de dilution en gélose.

Les valeurs critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Tableau 6 : Critères d'interprétation (selon l'EUCAST) de la sensibilité à la clindamycine

Micro-organisme	Valeurs critiques des CMI (mg/L)		Valeurs critiques du diamètre de la zone (en mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> Groupes A, B, C et G	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>	0,5	0,5	19	19
Micro-organismes anaérobies à Gram ⁺	4	4	s.o.	s.o.
Micro-organismes anaérobies à Gram ⁻	4	4	s.o.	s.o.
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^a Disque contenant 2 mcg de clindamycine.
s.o. : sans objet; S : sensible; R : résistant.

Les intervalles de valeurs critiques (CMI et zone de diffusion sur le disque) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) du point de vue du contrôle de la qualité sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Intervalles de valeurs acceptables (selon l'EUCAST) du point de vue du contrôle de la qualité pour la clindamycine devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité

Souche servant au contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06 - 0,25	23 - 29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 - 0,125	22 - 28

ATCC® est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

La sensibilité *in vitro* des isolats cliniques à la clindamycine est présentée dans les tableaux suivants : le **Tableau 8** porte sur les bactéries aérobies à Gram+, le **Tableau 9** sur les bactéries aérobies à Gram-, le **Tableau 10** sur les bactéries anaérobies à Gram+, le **Tableau 11** sur les bactéries anaérobies à Gram- et le **Tableau 12** sur les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*.

Tableau 8 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries aérobies à Gram+^a			
Organisme	N ^b	Intervalle de CMI ₉₀ ^c	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 agalactia</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
<i>Streptococcus</i> spp., groupe B	38	≤ 0,12 - 0,25	0,15
<i>Streptococcus</i> spp., groupe C	30	≤ 0,12 - 0,50	0,22
<i>Streptococcus</i> spp., groupe G	34	0,06 - 0,50	0,31
<i>Streptococcus</i> spp., groupe <i>viridans</i> (sensible à la pénicilline)	67	≤ 0,06 - 1,6	0,53

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.
^b N, nombre total d'isolats.
^c Intervalle des valeurs de la CMI₉₀ observées.
^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins deux études.

Tableau 9 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries aérobies à Gram^{-a}			
Organisme	N ^b	Intervalle de CMI ₉₀ ^c	CMI ₉₀ ^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 gonorrhoeae</i> (β-lactamase-négative)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (β-lactamase-positive)	54	2	2

^a L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.
^b N, nombre total d'isolats.
^c Intervalle des valeurs de la CMI₉₀ observées.
^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins deux études.

Tableau 10 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries anaérobies à Gram^{+a}			
Organisme	N ^b	Intervalle de CMI ₉₀ ^c	CMI ₉₀ ^d
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
<i>Actinomyces</i> spp.	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>Eubacterium</i> spp.	45	0,4 - 2	1,1
<i>Lactobacillus</i> spp.	88	0,50 - 1	0,8
<i>Peptostreptococcus anaerobes</i>	283	0,25 - 0,50	0,4
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	268	0,25 - 2	1,5
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	90	2	2
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	87	0,12 - 4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Coques anaérobies à Gram ⁺	247	0,5 - 1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10 - 0,25	0,2
<i>Propionibacterium</i> spp.	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 Intervalle des valeurs de la CMI₉₀ observées.
^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins deux études.

Tableau 11 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries anaérobies à Gram ^{-a}			
Organisme	N ^b	Intervalle de CMI ₉₀ ^c	CMI ₉₀ ^d
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	4 284	0,5 - 8	2,45
<i>Bacteroides fragilis</i>	2 002	≤ 0,20 - 4	2,22
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	224	≤ 0,03 - 0,50	0,07
<i>Bacteroides</i> spp.	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>Fusobacterium</i> spp.	330	≤ 0,10 - 2	0,85
<i>Mobiluncus mulieris</i>	10	0,06	0,06
<i>Mobiluncus curtisii</i>	12	0,12	0,12
<i>Veillonella</i> spp.	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 Intervalle des valeurs de la CMI₉₀ observées.
^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins deux études.

La clindamycine s'est montrée active *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma* spp. (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 12 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre <i>Chlamydia</i> spp. et <i>Mycoplasma</i> spp. ^a			
Organisme	N ^b	Intervalle de CMI ₉₀ ^c	CMI ₉₀ ^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 Fourchette des valeurs de CMI₉₀ signalées
^d CMI₉₀ pour une seule étude ou CMI₉₀ moyenne pondérée pour au moins deux études

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

L'apparition d'une résistance à la clindamycine peut faire intervenir plusieurs mécanismes. La résistance ne semble pas causée par une diminution du captage du médicament, mais plutôt, en général, par des altérations au site bactérien cible (sous-unité 50S des ribosomes) du médicament. La résistance peut résulter soit d'altérations dans une protéine ribosomale au site récepteur, soit d'un changement dans l'ARN ribosomal 23S par méthylation de l'adénine. De rares isolats de staphylocoques et certains isolats vétérinaires de streptocoques peuvent produire une inactivation

enzymatique de la clindamycine par adénylation. On a signalé, en 1979, une résistance transférable à médiation plasmidique à la clindamycine (et à l'érythromycine) chez *B. fragilis*. Malgré les multiples mécanismes de production de résistance qui existent, la fréquence de résistance à la clindamycine est demeurée relativement faible dans le groupe *B. fragilis* (moyenne de 5,3 % de 1970 à 1987 chez plus de 7 600 isolats). La sensibilité des isolats à la clindamycine doit être évaluée par des mesures individuelles de la CMI.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal

Le **Tableau 13** présente les résultats des études de toxicité aiguë.

Tableau 13		
Résultats de DL ₅₀ chez l'animal		
Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris adulte	i.p.	262
Souris adulte	i.v.	143
Rat adulte	orale	2 714
Rat adulte	s.c.	2 618
Rat nouveau-né	s.c.	245

Les épreuves de toxicité subaiguë et chronique suivantes ont été effectuées chez des animaux :

Étude de 5 jours sur la tolérance orale chez le rat

L'administration de 500 mg/kg à des rats n'a entraîné aucune toxicité, mais tous les animaux ont souffert de diarrhée à cette dose.

Étude de 5 jours sur la tolérance orale chez le chien

Des doses de 113 mg/kg et de 500 mg/kg ont été administrées. Les animaux ont vomi la dose élevée après 1 ou 2 heures; sinon, aucune anomalie associée au médicament n'a été observée.

Étude de 6 mois sur la toxicité orale subaiguë chez le rat

On administré 30, 100 et 300 mg/kg/jour de clindamycine à des groupes de 20 rats pendant 6 mois. Les données recueillies après un mois étaient normales. De même, les données recueillies à la fin de la période de 6 mois n'indiquaient aucun effet lié au médicament. Un quatrième groupe de 20 rats a reçu une dose de 600 mg/kg pendant 3 mois; là aussi, les données ont indiqué que les rats, mâles et femelles, ont bien toléré le traitement et qu'aucun effet secondaire n'était lié au médicament.

Étude de 1 mois sur la toxicité orale subaiguë chez le chien

On a administré 30, 100 et 300 mg/kg de clindamycine à 3 groupes de 6 chiens. Un groupe comparable de 6 chiens a servi de témoin. Les chiens étaient tous en bonne santé et ont bien toléré le médicament, peu importe la dose.

Après 2 semaines de traitement, des fluctuations des concentrations de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) ont été observées chez les chiens ayant reçu 300 mg/kg. Les fluctuations des concentrations de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) étaient moindres et

les autres épreuves de la fonction hépatique n'ont pas permis de conclure qu'il se produisait des modifications métaboliques adaptatives que laissait supposer l'élévation des transaminases. 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.

Étude de 1 an sur la toxicité orale chronique chez le rat

On a administré à des rats 0, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de clindamycine pendant un an et 600 mg/kg/jour de clindamycine pendant 6 mois. Comme prévu, certains animaux sont morts de maladie concomitante; bien qu'on n'ait pas établi de rapport définitif entre le médicament et l'effet, le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe ayant reçu la dose de 600 mg/kg.

Étude de 1 an sur la toxicité orale chronique chez le chien

On a administré 0, 30, 100 et 300 mg/kg de clindamycine à des chiens pendant 1 an. Dans certains cas, on a observé une élévation de la SGPT liée au médicament du 7^e au 9^e mois, mais l'examen périodique de biopsies du foie au microscope optique ou électronique n'a pas révélé de lésions des hépatocytes. Aucun autre examen n'a fait état de modifications dues au médicament.

Pouvoir tératogène et étude de reproduction chez le rat et le lapin

On a évalué le pouvoir tératogène de la clindamycine chez des fœtus de 20 jours. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Les mères traitées ont donné naissance à des portées normales et aucun signe n'a indiqué que le médicament affectait la fécondité des mères ou le développement des rejetons.

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

Pouvoir tératogène et étude de reproduction chez la souris

On a administré 20, 50 et 200 mg/kg de clindamycine à des souris gravides du 6^e au 15^e jour de gestation. Comme prévu, la dose de 200 mg/kg a entraîné une toxicité prononcée, accompagnée d'un taux de mortalité de 40 %. De même, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à cette dose toxique. La taille et le poids de la portée ainsi que le poids moyen des rejetons ont diminué de manière significative. À la dose de 200 mg/kg, on a constaté une plus grande fréquence de malformations majeures, résultant probablement de la malnutrition des mères causée par cette dose toxique du médicament.

Cancérogénicité

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

Mutagenèse

Les épreuves de génotoxicité comprenaient le test du micronoyau chez le rat et le test d'Ames (test de réversion de mutation bactérienne) chez *Salmonella*. Les résultats de ces deux 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. Brodsky TF *et al*. The characterization and thin-layer chromatographic quantitation of the human metabolite of 7-deoxy-7(S)chlorolincomycin (U-21,251 F). *J Antibiot* 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-7deoxylincomycin, 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;62:1074-1076.
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. 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):50-55.
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 diarrhea. *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* 1965;54:169-70.
23. Lewis C. The antiplasmodial activity of halogenated lincomycin analogs in plasmodium berghi infected mice. *Antimicrob 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;7:27-36.
26. McGehee RJ, Barrett FF, Finland M. Resistance of *Staphylococcus Aureus* to lincomycin, clinimycin and erythromycin. *Antimicrob 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, Evantash HM. 7-chlorolincomycin, 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 Metab Dispos* 2003;31(7):878-887.
35. Monographie de produit – DALACIN^{MD} C, 150 mg et 300 mg. Pfizer Canada inc. Date de révision : 11 juin 2018. N° de contrôle : 210070.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr CLINDAMYCINE -150

Pr CLINDAMYCINE -300

**(Chlorhydrate de clindamycine en gélules USP)
Clindamycine à 150 mg et à 300 mg**

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre CLINDAMYCINE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de CLINDAMYCINE.

Les antibiotiques comme CLINDAMYCINE traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez prendre CLINDAMYCINE exactement comme prescrit. L'utilisation excessive ou inappropriée de CLINDAMYCINE peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par CLINDAMYCINE (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 CLINDAMYCINE est-il utilisé?

CLINDAMYCINE est utilisé pour :

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

Comment CLINDAMYCINE agit-il?

CLINDAMYCINE empêche les germes responsables de votre infection de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de la CLINDAMYCINE ?

Ingrédient médicinal : clindamycine (sous forme de chlorhydrate)

Ingrédients non médicinaux :

Acide stéarique et talc.

Enveloppe des gélules : 150 mg et 300 mg : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane et gélatine. 150 mg seulement : jaune FD&C n° 5, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33 et rouge FD&C n° 40.

L'encre comestible de l'enveloppe des gélules contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, gomme laque-45 % (estérifiée à 20 %), hydroxyde d'ammonium à 28 %, propylèneglycol et siméthicone.

Sous quelles formes se présente CLINDAMYCINE ?

Gélules de 150 mg et de 300 mg.

CLINDAMYCINE ne doit pas être utilisé si :

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

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre CLINDAMYCINE. 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 côlon) 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-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et prenez de la primaquine. Vous devrez subir des examens hématologiques systématiques lorsque vous prenez CLINDAMYCINE avec de la primaquine pour surveiller d'éventuels changements des 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 la clindamycine.

Autres mises en garde à connaître :

Traitement de longue durée par CLINDAMYCINE

Si vous devez prendre CLINDAMYCINE pendant 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 CLINDAMYCINE.

Prise de primaquine avec CLINDAMYCINE

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 leurs cellules sanguines.

N'OUBLIEZ PAS que ce médicament est réservé à VOTRE USAGE PERSONNEL. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre. Ce médicament pourrait leur nuire, même si elles présentent des symptômes semblables aux vôtres.

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 médicaments ci-dessous pourraient interagir avec CLINDAMYCINE:

- 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 CLINDAMYCINE?

Votre médecin évaluera la capacité de votre enfant à avaler les gélules CLINDAMYCINE. Si l'enfant est incapable d'avaler une gélule correctement, CLINDAMYCINE en gélules ne doit pas être utilisé. Votre médecin recommandera une forme posologique qui convient à votre enfant.

Prenez votre médicament (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 gélules avec un grand verre d'eau. Celles-ci peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Posologie habituelle :

Traitement des infections :

Dose pour les adultes :

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

Dose pour les enfants (pour les enfants pesant au moins 40 livres [18,2 kg]) et capables d'avaler les gélules) :

2 mg à 5 mg par kg toutes les 6 heures selon la gravité de l'infection.

Continuez à prendre ce médicament pendant toute la durée du traitement, même si vous (ou votre enfant) commencez à vous sentir mieux après quelques jours.

Prévention des infections (patients allant subir une chirurgie) :

Dose pour les adultes :

300 mg par la bouche 1 heure avant l'intervention, suivie d'une dose de 150 mg 6 heures après la première dose.

Dose pour les enfants (pour les enfants pesant au moins 40 livres [18,2 kg]) et capables d'avaler les gélules) :

Recommander une autre forme posologique, car les gélules pourraient ne pas convenir. Il peut s'avérer nécessaire de faire appel à la forme posologique appropriée.

Si vous arrêtez votre traitement par CLINDAMYCINE:

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

N'arrêtez pas de prendre **CLINDAMYCINE**, 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 **CLINDAMYCINE**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre ce médicament, prenez-le 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 prenez la dose suivante selon le schéma posologique habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CLINDAMYCINE ?

CLINDAMYCINE peut causer des effets secondaires, notamment :

- rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- nausées (mal de cœur), 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 :
 - une respiration sifflante d'apparition soudaine;
 - de la difficulté à respirer;
 - une enflure des paupières, du visage ou des lèvres;
 - une éruption ou des démangeaisons (touchant tout le corps).
- Vous avez des ampoules et 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 :
 - une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux (jaunisse);
- Vous êtes atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation du gros intestin) accompagnée de symptômes comme :
 - une diarrhée (liquide ou contenant du sang) violente ou persistante, associée ou non à :
 - des douleurs abdominales;
 - des nausées;
 - de la fièvre;
 - des vomissements.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Cas graves	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT 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 cutanée ou démangeaisons (surtout celles touchant tout le corps)	√	√ √	√
FRÉQUENCE INCONNUE Colite à <i>Clostridium difficile</i> (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 inconfortable 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

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- composez le numéro 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.

Entreposage :

Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C à 30 °C), à l'abri de la 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.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur CLINDAMYCINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé ;
- Consultez 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 en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

Le présent dépliant été préparé par
Pro Doc Ltée, Laval, Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 25 juillet 2019