

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrClindamycine injection dans du dextrose à 5 %**

Solution stérile, clindamycine 12 mg / mL (600 mg / 50 mL) et 18 mg / mL (900 mg / 50 mL)  
(sous forme de phosphate de clindamycine) dans des poches prêtes à l'emploi, pour perfusion  
intraveineuse

Norme-fabricant

Antibiotique

Corporation Baxter  
7125 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 0C2

Date d'approbation initiale :  
4 février 2019

Date de révision :  
16 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282099

Baxter et GALAXY sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	05/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal</a>	05/2024

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	6
1.2 Personnes âgées .....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	14
7.1.1 Femmes enceintes .....	14
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants .....	15
7.1.4 Personnes âgées .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>16</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	17

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament .....	19
9.5	Interactions médicament-aliment .....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>35</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>42</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>43</b>

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

### 1 INDICATIONS

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (phosphate de clindamycine) est indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des bactéries anaérobies sensibles telles que les espèces de *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, les streptocoques anaérobies, les espèces de *Clostridium* et les streptocoques microaérophiles.

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est également indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries aérobies à Gram positif (staphylocoques, y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase, streptocoques et pneumocoques), ainsi que pour le traitement d'une infection à *Chlamydia trachomatis*, lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques appropriés ou que le microorganisme en cause y est résistant.

En raison du risque de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD), tel que décrit dans la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, avant de choisir la clindamycine, le professionnel de la santé doit tenir compte de la nature de l'infection et évaluer si d'autres traitements pourraient convenir.

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est indiqué pour le traitement des infections graves ci-dessous, si elles sont dues à des souches sensibles des microorganismes responsables des affections mentionnées ci-après :

- **Infections des voies respiratoires inférieures**, dont la pneumonie, l'empyème et les abcès pulmonaires, causées par des germes anaérobies, *Streptococcus pneumoniae*, d'autres streptocoques (sauf *Enterococcus faecalis*) et *Staphylococcus aureus*.
- **Infections de la peau et d'autres structures cutanées**, dont la cellulite, les abcès et les plaies infectées, causées par *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* et des germes anaérobies.
- **Infections gynécologiques**, dont l'endométrite, la cellulite pelvienne, les infections du cul-de-sac postérieur de la voûte vaginale, les abcès non gonococciques des trompes et des ovaires, la salpingite et les infections pelviennes, causées par des germes anaérobies sensibles ou par *Chlamydia trachomatis*. La clindamycine doit être administrée en

association avec un antibiotique actif contre les microorganismes aérobies à Gram négatif en cause.

- **Infections intra-abdominales**, dont la péritonite et les abcès abdominaux, causées par des germes anaérobies sensibles. La clindamycine doit être administrée en association avec un antibiotique actif contre les microorganismes aérobies à Gram négatif en cause.
- **Septicémie** causée par *Staphylococcus aureus*, des streptocoques (sauf *Enterococcus faecalis*) et des germes anaérobies sensibles, si l'efficacité bactéricide de la clindamycine à l'égard de l'organisme infectieux a été établie *in vitro* à des concentrations sériques atteignables.
- **Infections osseuses et articulaires**, dont l'ostéomyélite et l'arthrite septique, causées par des souches sensibles de *Staphylococcus aureus* et de germes anaérobies.
- **Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*** chez les patients atteints du sida. La clindamycine en association avec la primaquine peut être utilisée chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement classique ou qui n'y répondent pas.

**Remarque :** Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % n'est pas indiqué pour le traitement de la méningite, car il pénètre peu dans le liquide céphalorachidien, même en présence d'une inflammation des méninges.

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

Les interventions chirurgicales et les drainages appropriés doivent être effectués parallèlement au traitement antibiotique.

Pour limiter l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et préserver l'efficacité de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % 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 résultats de cultures et des renseignements sur la sensibilité sont disponibles, ils doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier le traitement antibactérien. En l'absence de tels renseignements, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux peuvent guider le choix empirique d'un traitement.

## 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation de contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. On ignore s'il existe des différences entre les enfants et les adultes quant à l'efficacité et à l'innocuité de la clindamycine.

Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % ne sont pas appropriés pour utilisation chez les enfants. L'administration à des enfants nécessite des ajustements de la dose, ce qui entraînerait une utilisation partielle des contenants de plastique GALAXY. L'utilisation partielle de contenants de plastique GALAXY n'est pas possible dans un contexte clinique. Par conséquent, l'injection de clindamycine (150 mg / mL) est plus appropriée pour l'administration dans cette population (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 60 ans) :** Santé Canada ne dispose pas de données suffisantes. Les études cliniques portant sur la clindamycine ne comportaient pas suffisamment de personnes âgées de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si elles répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes. Cependant, la colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (> 60 ans) et affaiblies (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (phosphate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée à des préparations contenant de la clindamycine ou de la lincomycine ou à un quelconque ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

L'utilisation partielle des contenants de plastique GALAXY de phosphate de clindamycine n'est pas recommandée.

La posologie et la voie d'administration doivent être établies en fonction de la gravité de l'infection, de l'état du patient et de la sensibilité des microorganismes en cause.

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

La colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (> 60 ans) et affaiblies. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition d'une diarrhée.

Des tests périodiques de la fonction rénale doivent être effectués chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal préexistant ou prenant des médicaments néphrotoxiques concomitants, ou en cas de traitement prolongé.

Des épreuves périodiques de la fonction hépatique et des numérations globulaires doivent être effectuées pendant un traitement prolongé ou lors du traitement de patients atteints d'une maladie hépatique grave.

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

### **Adultes (administration i.v.)**

La posologie quotidienne habituelle de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (phosphate de clindamycine) chez l'adulte pour le traitement des infections intra-abdominales, des infections pelviennes chez la femme et d'autres infections compliquées ou graves est de 2400 à 2700 mg administrés en 3 ou 4 doses égales. Des infections moins compliquées peuvent répondre à des doses inférieures, par exemple de 1200 à 1800 mg / jour administrés en 2 ou 3 doses égales.

### Infections pelviennes

Administrer Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % à raison de 900 mg par voie intraveineuse (i.v.) toutes les 8 heures en association avec un antibiotique actif contre les germes aérobies à Gram négatif en cause, par voie i.v. Le traitement par voie intraveineuse doit se poursuivre pendant au moins 48 heures après qu'une nette amélioration de l'état clinique de la patiente a été observée. Ensuite, il faut continuer le traitement avec un médicament approprié administré par voie orale pour une durée totale de traitement allant de 10 à 14 jours.

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

Administrer Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % à raison de 600 à 900 mg par voie i.v. toutes les 6 heures ou de 900 mg par voie i.v. toutes les 8 heures en association avec une dose orale quotidienne de 15 à 30 mg de primaquine. Comme solution de rechange, on peut administrer par voie orale une dose de 300 à 450 mg de chlorhydrate de clindamycine toutes les 6 heures en association avec 15 à 30 mg de primaquine pendant 21 jours. Si les patients présentent des effets indésirables hématologiques graves, il faut envisager de réduire le schéma posologique de la primaquine et / ou de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %.

### **Modifications posologiques**

Des études de pharmacocinétique sur la clindamycine n'ont pas révélé de différences d'importance clinique entre les sujets jeunes et les sujets âgés ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (ajustée en fonction de l'âge) après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (ajustée en fonction de l'âge).

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la dose e la clindamycine injection dans du dextrose à 5 % chez les patients atteints d'une maladie rénale.

On considère en général qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose de la clindamycine injection dans du dextrose à 5 % en cas de maladie hépatique.

### **4.3 Reconstitution**

#### **Débits de perfusion**

Le débit de perfusion de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % NE DOIT PAS DÉPASSER 30 MG PAR MINUTE, comme indiqué ci-dessous :

**Tableau 1 – Débits de perfusion**

<b>Dose</b>	<b>Concentration</b>	<b>Durée</b>
600 mg / 50 mL	12 mg / mL	20 min
900 mg / 50 mL	18 mg / mL	30 min

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

Toutefois, on peut administrer le médicament au moyen d'une seule perfusion rapide pour la première dose, suivie d'une perfusion i.v. en continu, comme suit :



**Tableau 2 – Débits de perfusion par taux de clindamycine**

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

### **Enfants (≤ 12 ans)**

Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % ne sont pas appropriés pour utilisation chez les enfants. L'administration à des enfants nécessite des ajustements de la dose, ce qui entraînerait une utilisation partielle des contenants de plastique GALAXY. L'utilisation partielle de contenants de plastique GALAXY n'est pas possible dans un contexte clinique. Par conséquent, l'injection de clindamycine (150 mg / mL) est plus appropriée pour l'administration dans cette population (voir la section [1 INDICATIONS 1.1 Enfants](#)).

### **4.4 Administration**

Avant l'administration, le mélange intraveineux doit être inspecté visuellement pour en vérifier la limpidité et détecter toute présence de décoloration, de particules, de précipité et de fuites. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il s'en souvient, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la prochaine dose. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

## **5 SURDOSAGE**

Les cas signalés de surdosage par le phosphate de clindamycine sont très rares. La majorité de ces cas concernaient des nourrissons et des jeunes enfants âgés de 1 jour à 3 ans. Dans ce groupe d'âge, des doses allant jusqu'à 2,4 g ont été administrées par voie intraveineuse en 36 heures sans que l'on observe d'effets indésirables. Des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration rapide du produit par voie intraveineuse ont été observés. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la

clindamycine du sérum. On ne connaît aucun antidote spécifique. La demi-vie d'élimination sérique de la clindamycine est d'environ 3 heures chez l'adulte et 2,5 heures chez l'enfant.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse (i.v.)	Solution; clindamycine à 12 mg / mL, 18 mg / mL (sous forme de phosphate de clindamycine)	Dextrose hydraté, édétate disodique dihydraté, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est une solution prête à l'emploi pour administration par voie intraveineuse.

### **600 mg / 50 mL, contenant de plastique GALAXY prêt à l'emploi**

Chaque 50 mL de solution de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 600 mg de clindamycine, 2500 mg de dextrose hydraté, 2 mg d'édétate disodique dihydraté, de l'acide chlorhydrique et / ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

### **900 mg / 50 mL, contenant de plastique GALAXY prêt à l'emploi**

Chaque 50 mL de solution de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 900 mg de clindamycine, 2500 mg de dextrose hydraté, 2 mg d'édétate disodique dihydraté, de l'acide chlorhydrique et / ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est disponible dans des contenants de plastique GALAXY de 50 mL, en boîtes de 24.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'utilisation partielle des contenants de plastique GALAXY de phosphate de clindamycine n'est pas recommandée.

Comme la diffusion de Clindamycine injection dans du dextrose à 5% dans le liquide céphalorachidien n'est pas suffisante, on ne doit pas utiliser cet antibiotique pour le traitement de la méningite.

La prudence est de mise lorsqu'on traite des patients qui prennent de nombreux médicaments (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### Gastro-intestinal

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (phosphate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier de colite, de maladie inflammatoire de l'intestin (y compris l'entérite régionale et la colite ulcéreuse) ou d'antécédents de colite associée aux antibiotiques (y compris la colite pseudomembraneuse).

**REMARQUE :** Il faut arrêter l'administration de cet antibiotique en cas de diarrhée pendant le traitement.

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

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris le phosphate de clindamycine. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui, après une antibiothérapie (quel que soit l'agent antibactérien utilisé), présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon. Des cas de MACD ont été signalés dans les deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Une antibiothérapie peut modifier 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 des MACD. Les MACD peuvent être une cause importante de morbidité et de mortalité. Elles peuvent aussi être réfractaires aux traitements antimicrobiens.

En cas de diagnostic présumé ou confirmé de MACD, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Lorsque la MACD est bénigne, elle répond généralement à l'arrêt du traitement par l'agent antibactérien 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. Si indiqué sur le plan clinique, une évaluation chirurgicale doit être effectuée, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Hématologique**

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), l'association de clindamycine et de primaquine peut causer des réactions hémolytiques. Il faut également consulter la monographie de la primaquine pour connaître les autres groupes pouvant être exposés à un risque de réactions hématologiques (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si les patients présentent des effets indésirables hématologiques graves, il faut envisager de réduire le schéma posologique de la primaquine et / ou de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (voir la section 4 [POSOLOGIE et ADMINISTRATION](#)).

### **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 en général qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose en cas de maladie hépatique. Des dosages périodiques du taux des enzymes hépatiques doivent être effectués pendant le traitement de patients atteints d'une maladie hépatique grave (voir la section 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Immunitaire**

La clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (phosphate de clindamycine) doit être prescrite avec prudence aux personnes atopiques.

L'administration d'antibiotiques peut parfois favoriser la prolifération de germes insensibles, particulièrement des levures. En cas de surinfection, des mesures appropriées doivent être prises en fonction de la situation clinique.

Si une réaction d'hypersensibilité se produit, il faut cesser l'administration de clindamycine et instaurer un traitement approprié (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Des tests périodiques de la fonction rénale doivent être effectués chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal préexistant ou prenant des médicaments néphrotoxiques concomitants, ou en cas de traitement prolongé.

Des épreuves périodiques de la fonction hépatique et des numérations globulaires doivent être effectuées pendant un traitement prolongé chez des patients atteints d'une maladie hépatique grave.

En cas d'association avec la primaquine, des analyses sanguines de routine doivent être effectuées pendant le traitement pour déceler les toxicités hématologiques potentielles.

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

### **Rénal**

La clindamycine est potentiellement néphrotoxique. Des cas de lésions rénales aiguës, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été signalés. Par conséquent, une surveillance périodique de la fonction rénale doit être effectuée pendant le traitement des patients présentant un dysfonctionnement rénal préexistant ou prenant des médicaments néphrotoxiques concomitants, ou en cas de traitement prolongé.

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la dose de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % chez les patients atteints d'une maladie rénale. La demi-vie sérique de la clindamycine augmente légèrement chez les patients présentant une fonction rénale nettement réduite.

### **Sensibilité/résistance**

#### **Apparition de bactéries pharmacorésistantes**

Prescrire Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % à un patient en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

## **Peau**

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 réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et des réactions dermatologiques, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Des cas d'éruption maculopapuleuse et d'urticaire ont été observés pendant le traitement médicamenteux. Les réactions les plus fréquemment signalées sont des éruptions cutanées généralisées de type morbilliforme, légères à modérées.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 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 potentiels pour le fœtus. Chez l'humain, la clindamycine traverse la barrière placentaire. Après l'administration de doses multiples, les concentrations dans le liquide amniotique correspondaient à environ 30 % des concentrations dans le sang de la mère. La clindamycine a été largement distribuée dans les tissus fœtaux, la plus forte concentration se trouvant dans le foie.

Lors d'études de reproduction menées 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 aucun signe de diminution de la fertilité ou de lésions fœtales attribuables 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; cette réaction n'a été observée chez aucune autre lignée de souris ni aucune autre espèce, et pourrait donc constituer un effet propre à cette lignée. Des études de toxicité sur la fonction reproductrice menées chez le rat et le lapin au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine n'ont révélé aucun signe de diminution de la fertilité ou de lésions fœtales attribuables à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle. Les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain.

### 7.1.2 Allaitement

La clindamycine ne doit pas être administrée aux mères qui allaitent. Il a été signalé que la clindamycine était présente dans le lait maternel humain à des concentrations allant de < 0,5 à 3,8 mcg / mL.

La clindamycine a le potentiel de causer des effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson allaité, comme la diarrhée ou le sang dans les selles, ou des éruptions cutanées. Si la clindamycine est nécessaire chez une mère qui allaite, ce n'est pas une raison pour arrêter l'allaitement, mais on peut lui préférer un autre médicament en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Si la clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est utilisée chez une mère qui allaite, il faut surveiller le nourrisson pour déceler tout effet indésirable possible sur la flore gastro-intestinale, comme la diarrhée, la candidose (muguet, érythème fessier) ou le sang dans les selles, pouvant indiquer une colite associée aux antibiotiques.

Il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson en regard de la nécessité clinique d'administrer une clindamycine injection dans du dextrose à 5 % à la mère et des effets indésirables potentiels pour le nourrisson, qu'ils soient imputables à la clindamycine injection dans du dextrose à 5 % ou à l'affection sous-jacente de la mère.

### 7.1.3 Enfants

Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % ne sont pas appropriés pour utilisation chez les enfants. L'administration à des enfants nécessite des ajustements de la dose, ce qui entraînerait une utilisation partielle des contenants de plastique GALAXY. L'utilisation partielle de contenants de plastique GALAXY n'est pas possible dans un contexte clinique. Par conséquent, l'injection de clindamycine (150 mg / mL) est plus appropriée pour l'administration dans cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 60 ans) :** L'expérience a démontré que la colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (> 60 ans) et affaiblies. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition d'une diarrhée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Les effets indésirables du médicament qui ont été considérés comme ayant un lien de causalité avec la clindamycine et qui ont été observés chez  $\geq 1$  % des patients sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous. Ils sont énumérés par systèmes et organes selon la classification MedDRA.

**Tableau 4 – Effets indésirables du médicament survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par la clindamycine dans le cadre des essais cliniques initiaux**

<b>Effet indésirable</b> <b>Classe par système et organe / terme privilégié</b>	<b>Clindamycine N total = 1787<sup>1</sup> n (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b> Diarrhée	26 (1,45)
<b>Investigations</b> Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	66 (3,7)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Éruption maculopapuleuse	21 (1,18)

<sup>1</sup>capsules de chlorhydrate de clindamycine, N = 851; granules de clindamycine pour solution orale, N = 340; injection de phosphate de clindamycine, N = 596.



### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : Éosinophilie.

*Affections gastro-intestinales* : Nausées, douleurs abdominales et vomissements.

*Affections du système nerveux* : Dysgueusie.

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

D'autres événements indésirables dont la survenue dans le temps a été associée à des préparations de phosphate de clindamycine (capsules de clindamycine, granules de clindamycine pour solution orale et clindamycine pour injection) et qui ont été signalés après la mise sur le marché du produit sont énumérés ci-dessous. Comme ces réactions ont été signalées 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 toxicités hématologiques graves (neutropénie ou anémie de grade III ou IV, numération de plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup> / L ou taux de méthémoglobine de 15 % ou plus) ont été observées.

*Affections cardiaques* : Des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration rapide du produit par voie intraveineuse ont été observés (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

*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 la section [7 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, thrombophlébite. Ces réactions peuvent être réduites au minimum par une injection intramusculaire (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 réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

*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.

Des cas de lésions rénales aiguës, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été signalés (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

*Affections vasculaires* : Une thrombophlébite a été observée après l'administration rapide du produit par voie intraveineuse (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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 rifampine, il faut surveiller toute perte d'efficacité potentielle.

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

Il a été démontré que la clindamycine possède des propriétés de blocage neuromusculaire et qu'elle pourrait inhiber les effets de l'érythromycine et des aminosides (voir le [tableau 5](#)).

Dans une étude sur l'association clindamycine / primaquine, on a observé une toxicité hématologique grave, mais on ignore si la clindamycine a contribué ou non à ces effets toxiques, et le cas échéant, dans quelle mesure (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour en savoir plus sur les autres interactions physicochimiques possibles, veuillez consulter les renseignements sur la compatibilité et l'incompatibilité dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

#### Primaquine

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), l'association de clindamycine et de primaquine peut causer des réactions hémolytiques (voir la section [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS](#)). Des toxicités hématologiques graves (neutropénie ou anémie de grade III ou IV, numération de plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup> / L ou taux de méthémoglobine de 15 % ou plus) ont été observées. En cas d'association avec la primaquine, des analyses sanguines de routine doivent être effectuées pendant le traitement pour déceler les toxicités hématologiques potentielles.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments et les interactions figurant dans le tableau ci-dessous sont fondés 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 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Curarisants Exemples : atracurium, doxacurium,	É	Il a été démontré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action	Utiliser avec prudence en cas d'administration concomitante de la

pancuronium, vécuronium		d'autres curarisants (agents bloquant la transmission neuromusculaire).	clindamycine et d'un curarisant.
Aminosides	T	On rapporte que la clindamycine inhibe l'activité bactéricide des aminosides <i>in vitro</i> . L'existence d'un tel antagonisme <i>in vivo</i> n'a pas été démontrée.	
Érythromycine	T	Un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine a été démontré <i>in vitro</i> . La clindamycine et l'érythromycine entrent en compétition pour le même site de liaison aux protéines bactériennes.	En raison de la signification clinique possible, les deux médicaments ne doivent pas être administrés en concomitance.
Inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	Risque de diminution de la clairance de la clindamycine.	
Inducteurs de la CYP3A4 et de la CYP3A5	T	Risque d'augmentation de la clairance de la clindamycine.	Surveiller toute perte d'efficacité potentielle.
Inducteurs puissants de la CYP3A4, comme la rifampine	É et EC	La rifampine semble entraîner une diminution considérable de la concentration sérique de clindamycine.	Il faut surveiller étroitement la concentration sérique et l'efficacité de la clindamycine. La clindamycine ne devrait exercer aucun effet cliniquement pertinent sur les concentrations de rifampine.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions entre la clindamycine et les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Après son administration par voie parentérale, le phosphate de clindamycine, biologiquement inactif, est rapidement hydrolysé dans le plasma pour être transformé en clindamycine active. La clindamycine est un antibiotique de la classe des lincosamides qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes. Elle se lie à la sous-unité ribosomique 50S et affecte à la fois l'assemblage du ribosome et le processus de traduction. Aux doses habituelles, la clindamycine présente une activité bactériostatique *in vitro*.

La clindamycine est essentiellement bactériostatique, mais elle peut s'avérer bactéricide à de fortes concentrations. 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

(Voir la section [15 MICROBIOLOGIE.](#))

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption :

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

**Distribution :**

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

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

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

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

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

**Tableau 7 – Concentrations sériques maximales moyennes après l’administration de phosphate de clindamycine**

Schéma posologique du phosphate de clindamycine	Clindamycine mcg / mL	Phosphate de clindamycine mcg / mL
<b>Adulte de sexe masculin en bonne santé (état d’équilibre)</b>		
600 mg i.v. en 20 min, toutes les 8 h	10	23
900 mg i.v. en 30 min, toutes les 12 h	11	29

**Métabolisme :**

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

**Élimination :**

Environ 10 % de la clindamycine active sur le plan microbiologique est excrété dans l’urine et 4 %, dans les fèces. Le reste est excrété sous forme de métabolites biologiquement inactifs.

Le phosphate de clindamycine est rapidement éliminé du sérum : chez l’adulte, sa demi-vie d’élimination moyenne est de 6 minutes après administration par voie intramusculaire (i.m.) ou intraveineuse (i.v.). La demi-vie d’élimination sérique de la clindamycine est d’environ 3 heures chez l’adulte et 2,5 heures chez l’enfant.

**Populations et états pathologiques particuliers**

**Personnes âgées :**

Des études de pharmacocinétique sur la clindamycine n’ont pas révélé de différences d’importance clinique entre les sujets jeunes et les sujets âgés ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (ajustée en fonction de l’âge) après l’administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n’est pas nécessaire d’ajuster la posologie chez les personnes âgées ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (ajustée en fonction de l’âge).

### **Insuffisance hépatique :**

Chez 6 patients atteints d'insuffisance hépatique, la demi-vie moyenne d'élimination sérique a été de 4,5 heures (fourchette de 4,2 à 7,0 heures).

### **Insuffisance rénale :**

Chez 4 patients atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie moyenne d'élimination sérique a été de 3,0 heures (fourchette de 1,7 à 5,6 heures).

**Adultes obèses âgés de 18 à 20 ans :** Une analyse des données pharmacocinétiques chez les adultes obèses âgés de 18 à 20 ans a montré que les valeurs de la clairance et du volume de distribution de la clindamycine normalisées en fonction du poids corporel total sont comparables, qu'il y ait ou non présence d'obésité.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

L'exposition des produits pharmaceutiques à la chaleur doit être réduite au minimum. Il est recommandé que les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % soient conservés à une température entre 15 °C et 25 °C. Éviter les températures supérieures à 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Avant d'être administré, tout produit destiné à la voie parentérale doit être inspecté visuellement afin de détecter toute présence de turbidité, de particules, de décoloration et de fuites.

La solution prémélangée de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est destinée à la perfusion intraveineuse à l'aide d'un équipement stérile. Avant d'administrer, s'assurer qu'il n'y a pas de fuites imperceptibles en comprimant fermement la poche. S'il y a des fuites, jeter la solution, car sa stérilité pourrait être compromise. Ne **PAS** ajouter de médicaments.

Ne **PAS** utiliser les contenants de plastique pour des raccords en série. Cela pourrait causer une embolie gazeuse dans l'éventualité où de l'air résiduel serait aspiré du contenant principal avant la fin de l'administration du liquide du contenant secondaire.



### Préparation pour l'administration :

1. Suspendre le contenant par l'œillet.
2. Retirer le protecteur de l'orifice de sortie au bas du contenant.
3. Fixer la poche GALAXY au dispositif d'administration. Consulter les directives complètes qui accompagnent le dispositif d'administration.

### Compatibilité avec d'autres produits

Il a été démontré que la clindamycine est compatible avec le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate d'amikacine.

### Incompatibilité avec d'autres produits

La clindamycine est physiquement incompatible avec l'ampicilline, la phénytoïne sodique, les barbituriques, l'aminophylline, le gluconate de calcium, le sulfate de magnésium, la ceftriaxone sodique et la ciprofloxacine. Après le traitement avec les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution saline avant l'administration de ces médicaments par voie intraveineuse.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Phosphate de clindamycine

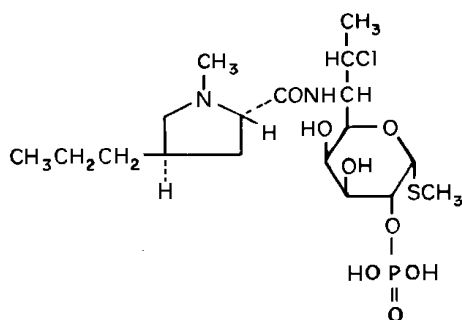
Nom chimique : L-*thréo*-alpha-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-[[1-(1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidiny) carbonyl] amino]-1-thio, 2-(dihydrogénophosphate), (2*S-trans*);

Méthyle 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(1-méthyl-trans-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-*thréo*-α-D-*galacto*-octopyranoside 2-(dihydrogénophosphate);

7-(*S*)-Chloro-7-désoxylincomycine 2-phosphate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS, 505 g / mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

## 15 MICROBIOLOGIE

L'efficacité est fonction du temps 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 attribuable à une modification du site de liaison de l'antibiotique, par mutation de l'ARNr ou méthylation de nucléotides spécifiques dans l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S. Ces altérations peuvent se traduire *in vitro* par une résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLSB). La résistance est parfois attribuable à des altérations des protéines ribosomiques. 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 (test de diffusion sur disque) ou en bouillon. La modification de l'antibiotique et l'efflux actif sont des mécanismes de résistance moins fréquents. Il existe une résistance croisée complète entre la clindamycine et la lincomycine. Comme c'est le cas avec de nombreux antibiotiques, l'incidence de résistance varie d'une espèce bactérienne et d'une région géographique à l'autre. L'incidence de résistance à la clindamycine est plus élevée chez les isolats de staphylocoques résistants à la méthicilline et les isolats de pneumocoques résistants à la pénicilline que chez les microorganismes qui sont sensibles à ces agents.

### Seuils critiques

La prévalence de la résistance acquise peut varier selon les régions et dans le temps pour certaines espèces, et il est donc souhaitable de disposer de données locales sur la résistance, en particulier lors du traitement d'infections graves. Au besoin, il faut consulter un expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent, au moins pour certains types d'infections, est discutable. Il est recommandé de poser un diagnostic microbiologique en vérifiant l'agent pathogène en cause et sa sensibilité à la clindamycine, surtout en cas d'infection grave ou d'échec thérapeutique.

On définit habituellement la résistance par des critères d'interprétation de la sensibilité (seuils critiques) établis par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ou le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (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 aux seuils critiques d'interprétation de la sensibilité définis pour l'antibiotique. Le tableau 8 présente les seuils critiques d'interprétation de la CMI du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) actuellement établis pour la clindamycine (1990).

Les seuils critiques établis par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) pour les organismes pertinents sont énumérés ci-dessous.

**Tableau 8 – Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine établis par le CLSI**

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

S.O. = sans objet.

<sup>a</sup> Disque contenant 2 microgrammes de clindamycine.

<sup>b</sup> Les fourchettes de CMI pour les bactéries anaérobies ont été obtenues par la technique de dilution en gélose.

La note « Sensible » (S) indique que le pathogène est susceptible d'être inhibé si l'agent antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang. La note « Intermédiaire » (I) indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et qu'il faudra refaire le test si le microorganisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments appropriés sur le plan clinique. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique est possible dans les régions du corps où le médicament atteint des concentrations élevées ou dans des situations où des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fait aussi office de zone tampon, car elle permet d'éviter que des facteurs techniques incontrôlés mineurs entraînent des erreurs d'interprétation majeures. La note « Résistant » (R) indique que le pathogène n'est pas susceptible d'être inhibé si l'agent antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang; un autre traitement doit alors être choisi.

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

Les procédures normalisées des tests de sensibilité exigent le recours aux contrôles de laboratoire pour surveiller et garantir l'exactitude et la précision du matériel et des réactifs employés durant l'épreuve, ainsi que des techniques du personnel effectuant le test. La poudre de clindamycine standard devrait fournir les fourchettes de CMI énumérées dans le tableau 9. Pour la technique de diffusion sur disque utilisant le disque de clindamycine de 2 mcg, les critères précisés dans le tableau 10 doivent être remplis.

**Tableau 9 - Fourchettes acceptables établies par le CLSI en matière de contrôle de la qualité (CQ) pour la clindamycine à utiliser dans la validation des résultats des tests de sensibilité**

Souche servant au CQ	Fourchette de concentrations minimales inhibitrices (mcg / mL)	Fourchette de 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 <sup>a</sup>	S.O.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2-8 <sup>a</sup>	S.O.
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06-0,25 <sup>a</sup>	S.O.

S.O. = sans objet.

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

<sup>a</sup> Les fourchettes de CMI pour les bactéries anaérobies ont été obtenues par la technique de dilution en gélose.

Les seuils critiques établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sont présentés ci-dessous.

**Tableau 10 – Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine établis par l'EUCAST**

Microorganisme	Seuils critiques de la CMI (mg / L)		Seuils critiques du diamètre de la zone (en mm) <sup>a</sup>	
	S ≤	R >	S ≥	R <
Esp. de <i>Staphylococcus</i>	0,25	0,5	22	19
<i>Streptococcus</i> des 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 viridans	0,5	0,5	19	19
Anaérobies à Gram positif	4	4	S.O.	S.O.
Anaérobies à Gram négatif	4	4	S.O.	S.O.
Esp. de <i>Corynebacterium</i>	0,5	0,5	20	20

<sup>a</sup> Disque contenant 2 µg de clindamycine.

S.O = sans objet; S = sensible; R = résistant.

Les fourchettes pour les déterminations de la CMI et de la zone de diffusion sur le disque établies par l'EUCAST en matière de contrôle de la qualité sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 11 - Fourchettes acceptables établies par l'EUCAST en matière de contrôle de la qualité (CQ) pour la clindamycine à utiliser dans la validation des résultats des tests de sensibilité**

Souche servant au CQ	Fourchette de concentrations minimales inhibitrices (mcg / mL)	Fourchette de 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 12 pour les bactéries aérobies à Gram positif, le tableau 13 pour les bactéries aérobies à Gram négatif, le tableau 14 pour les bactéries anaérobies à Gram positif, le tableau 15 pour les bactéries anaérobies à Gram négatif et le tableau 16 pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*.

**Tableau 12 – Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries aérobies à Gram positif<sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Bacillus cereus</i>	46	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	192	0,1	0,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	218	1-8	2,22
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	286	0,12-2	0,50
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	57	0,12-0,25	0,16
<i>Streptococcus 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
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe B	38	≤ 0,12 - 0,25	0,15
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe C	30	≤ 0,12 - 0,50	0,22
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe G	34	0,06-0,50	0,31

Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe viridans (sensible à la pénicilline)	67	≤ 0,06 - 1,6	0,53
<p><sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.</p> <p><sup>b</sup> N : nombre total d'isolats.</p> <p><sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées.</p> <p><sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins deux études.</p>			

**Tableau 13 – Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries aérobies à Gram négatif<sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i>	449	0,39-8	1,7
<i>Campylobacter fetus</i>	41	1-1,6	1,2
<i>Campylobacter coli</i>	31	0,50	0,50
<i>Gardnerella vaginalis</i>	156	≤ 0,06 - 0,39	0,3
<i>Helicobacter pylori</i>	47	2-3,1	2,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (β-lactamase-négative)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (β-lactamase-positif)	54	2	2
<p><sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.</p> <p><sup>b</sup> N : nombre total d'isolats.</p> <p><sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI<sub>90</sub> signalées.</p> <p><sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins deux études.</p>			

**Tableau 14 – Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries anaérobies à Gram positif<sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
Esp. d' <i>Actinomyces</i>	38	0,50-1	0,8
<i>Clostridium botulinum</i>	224	4	4
<i>Clostridium difficile</i>	191	4->256	57,7
<i>Clostridium novyi</i>	18	2	2
<i>Clostridium perfringens</i>	386	0,25-8	3,4
<i>Clostridium ramosum</i>	98	4-12,5	8,3
Esp. d' <i>Eubacterium</i>	45	0,4-2	1,1



Esp. de <i>Lactobacillus</i>	88	0,50-1	0,8
<i>Peptostreptococcus anaerobes</i>	283	0,25-0,50	0,4
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	268	0,25-2	1,5
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	90	2	2
<i>Peptostreptococcus prévotii</i>	87	0,12-4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Cocci anaérobies à Gram positif	247	0,5-1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10-0,25	0,2
Esp. de <i>Propionibacterium</i>	71	0,12-0,20	0,16
<sup>a</sup>	L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.		
<sup>b</sup>	N : nombre total d'isolats.		
<sup>c</sup>	Fourchette des valeurs CMI <sub>90</sub> signalées.		
<sup>d</sup>	CMI <sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI <sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins deux études.		

**Tableau 15 – Activité *in vitro* de la clindamycine contre les bactéries anaérobies à Gram négatif<sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	4284	0,5-8	2,45
<i>Bacteroides fragilis</i>	2002	≤ 0,20 - 4	2,22
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	224	≤ 0,03 - 0,50	0,07
Esp. de <i>Bacteroides</i>	141	≤ 0,06 - 0,50	0,31
<i>Bacteroides bivius</i>	155	≤ 0,03 - ≤ 0,05	≤ 0,11
<i>Bacteroides disiens</i>	33	≤ 0,03 - ≤ 0,06	≤ 0,05
Esp. de <i>Fusobacterium</i>	330	≤ 0,10 - 2	0,85
<i>Mobiluncus mulieris</i>	10	0,06	0,06
<i>Mobiluncus curtisii</i>	12	0,12	0,12
Esp. de <i>Veillonella</i>	38	0,06-0,25	0,20
<sup>a</sup>	L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.		
<sup>b</sup>	N : nombre total d'isolats.		
<sup>c</sup>	Fourchette des valeurs CMI <sub>90</sub> signalées.		
<sup>d</sup>	CMI <sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI <sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins deux études.		

La clindamycine a démontré une activité *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis* et les espèces de *Mycoplasma* (voir le [tableau 16](#)). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI<sub>90</sub> de la clindamycine est atteinte à 2,3 mcg / mL; on a aussi montré l'existence d'une synergie *in vitro* avec la gentamicine.

**Tableau 16 – Activité *in vitro* de la clindamycine contre les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*<sup>a</sup>**

Microorganisme	N <sup>b</sup>	Fourchette de CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	84	0,5-5,9	2,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	106	0,25-0,8	0,58
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9	4	4
<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces. <sup>b</sup> N : nombre total d'isolats. <sup>c</sup> Fourchette des valeurs CMI <sub>90</sub> signalées. <sup>d</sup> CMI <sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI <sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins deux études.			

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

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

La résistance à la clindamycine peut survenir par l'un de plusieurs mécanismes. La résistance ne semble pas être 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.

Une résistance transférable à médiation plasmidique à la clindamycine (et à l'érythromycine) chez *B. fragilis* a été signalée en 1979. Malgré l'existence de multiples mécanismes de

production de résistance, la fréquence de résistance à la clindamycine est demeurée relativement faible dans le groupe *B. fragilis* (moyenne de 5,3 % de 1970 à 1987 chez plus de 7600 isolats). La sensibilité des isolats à la clindamycine doit être évaluée par des déterminations individuelles de la CMI.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la DL<sub>50</sub> sont présentés dans le tableau 17 :

**Tableau 17 – Résultats des études sur la DL<sub>50</sub>**

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg / kg)
Souris adulte	i.p.	1145
Souris adulte	i.v.	855
Rat adulte	s.-c.	> 2000
Rat adulte	Orale	1832
Rat nouveau-né	s.-c.	179

Les tableaux 18 et 19 présentent un résumé des études de toxicité et de tératologie. Le tableau 20 présente un résumé des études chez l'humain.

### Cancérogénicité

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

**Tableau 18 - ÉTUDES DE TOXICITÉ**

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Dose mg / kg / j	Durée	Conclusions
Tolérance	Lapin N = 3	i.m.	100, 200, 300	Dose unique	Irritation locale légère à modérée
Tolérance	Rat N = 10	s.-c.	120	6 jours	La plupart des rats présentaient des signes locaux de ruptures multiples de l'épiderme au point d'injection, avec

					formation d'une croûte. Aucun signe d'effet systémique du médicament n'a été détecté à l'autopsie. Le poids des organes n'était pas sensiblement différent de celui des animaux témoins; de même, on n'a noté aucune anomalie hématologique significative chez les animaux traités.
Tolérance	Chien N = 3	i.m.	60	6 jours	Ces doses ont été bien tolérées par les chiens. Les taux de transaminases sériques étaient élevés à la fin de l'étude, avec une augmentation du taux d'ASAT précédant celle du taux d'ALAT, ce qui semble indiquer que les muscles dans lesquels on effectuait les injections étaient la source de ces modifications. On n'a observé aucun autre signe de changements liés au traitement dans les hémogrammes, les analyses chimiques du sang ou les analyses d'urine à la fin de l'étude. À l'examen macroscopique, les changements étaient limités aux points d'injection, avec des signes de légers œdèmes et hémorragies.
Toxicité subaiguë	Rat N = 10	s.-c.	30, 60, 90	1 mois	Aucun effet systémique attribuable au médicament n'a été observé. Des changements locaux de type inflammatoire ont été observés aux trois niveaux de dose, avec des nécroses en foyer des tissus sous-cutanés et de l'épiderme les recouvrant dans les groupes recevant les doses de 60 et de 90 mg / kg.
Toxicité subaiguë	Chien N = 9	i.m.	30, 60, 90	1 mois	Dans le cadre de cette étude, le phosphate de clindamycine s'est révélé légèrement à modérément irritant. On a observé des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT chez ces chiens, ce qui a été attribué à des lésions musculaires dues aux injections. Les autres évaluations sanguines et tests de la fonction hépatique se situaient dans les

					fourchettes de valeurs normales. On a relevé une légère augmentation du poids du foie, liée à la dose, en pourcentage du poids corporel, mais aucun signe morphologique d'effet du médicament sur le foie n'a été observé.
Toxicité subaiguë	Chien N = 8	i.v.	60, 120	1 mois	Aucun effet lié au médicament n'a été observé chez les animaux pendant ou après les administrations par voie intraveineuse. En particulier, il n'y avait aucun signe d'hémolyse induite par le médicament, ni de changements associés au médicament à l'examen macroscopique ou microscopique des veines céphaliques.

**Tableau 19 - ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE**

Espèce	Voie d'administration	Dose mg / kg / jour	Durée	Conclusions
Rat	s.-c.	0, 100, 180	Jours de gestation 6 à 15	Non tératogène
Souris	s.-c. 2 souches	100, 180	Jours de gestation 6 à 15	Une faible incidence de fente palatine est survenue dans une souche au cours de l'expérience initiale, de sorte que l'étude a été refaite deux fois sans qu'aucune d'anomalie soit observée. L'étude portant sur la deuxième souche de souris se situait entièrement dans les limites de la normale.
Rat	Orale	100, 300		Aucun effet biologiquement significatif sur les paramètres reproducteurs étudiés n'a été observé. Les ratons des femelles traitées présentaient un poids légèrement plus faible à la naissance et au moment du sevrage, mais la survie postnatale n'a pas été affectée par cette légère diminution du poids. Aucun des ratons morts à la naissance, morts avant le sevrage, ou sacrifiés au moment du sevrage ne présentait d'anomalies morphologiques significatives.

<b>Tableau 20 - ÉTUDES DE TOLÉRANCE CHEZ L'HUMAIN</b>				
<b>N</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose</b>	<b>Durée</b>	<b>Conclusions</b>
8	i.m.	300 mg de phosphate de clindamycine	Dose unique	Sur le plan subjectif, 1 patient a présenté une douleur légère, 4 une douleur modérée et 2 de fortes douleurs qui ne sont pas survenues immédiatement, mais qui ont atteint leur maximum au bout de 10 à 30 minutes après l'injection, pour ensuite s'atténuer et se transformer en une douleur légère 30 à 60 minutes plus tard. Les résultats des analyses de laboratoire étaient tous normaux.
8	i.m.	600 mg de phosphate de clindamycine	Dose unique	Seulement 3 patients ont présenté une douleur modérée de courte durée 30 minutes après l'injection.
24	i.m.	Groupe 1 (8 patients) : 300 mg de phosphate de clindamycine	Toutes les 8 heures (43 injections au total)	Un volontaire du groupe recevant le phosphate de clindamycine et un volontaire du groupe recevant Lincocin ont été retirés de l'étude après 41 injections à la suite d'une intolérance locale. Un volontaire du groupe recevant le chlorure de sodium a quitté le groupe au jour 5 (après 15 injections) en se plaignant que les injections étaient trop douloureuses. Trois volontaires du
		Groupe 2 (8 patients) : 2 mL de chlorure de sodium pour injection, USP		
		Groupe 3 (8 patients) : 600 mg de Lincocin en solution stérile		

		<p>groupe recevant Lincocin ont été retirés de l'étude au jour 8 (après 24 injections); un en raison d'un malaise localisé et d'une maladie virale soupçonnée; un autre en raison d'une éruption cutanée et le troisième en raison de maux de tête et d'un acouphène. En général, dans ces petits groupes, le phosphate de clindamycine a été aussi bien toléré que Lincocin. On n'a observé aucun cas de nécrose. La douleur, la sensibilité, l'enflure et l'induration étaient généralement légères. Deux volontaires traités par le phosphate de clindamycine ont présenté des selles légèrement liquides pendant 2 à 10 jours au cours du traitement. Les examens audiométriques n'ont montré aucun changement par rapport aux examens effectués avant le traitement. Les résultats des analyses de laboratoire n'ont révélé aucun signe de toxicité du médicament. Une hausse marquée du taux de créatinine phosphokinase a été observée dans les groupes recevant le phosphate de clindamycine et Lincocin. Le taux d'ASAT s'est également élevé au-dessus de la normale dans le groupe</p>
--	--	---

						recevant la clindamycine, mais pas dans le groupe recevant Lincocin. Le taux d'ALAT est resté dans les limites de la normale dans tous les groupes. Ces changements correspondent à l'effet d'une irritation musculaire et n'ont pas été attribués à une lésion hépatique.		
20	i.v.	Schéma posologique				5 jours	Les observations relatives à la tolérance comprenaient la tension artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la surveillance électrocardiographique sur la dérivation II avant chaque perfusion, toutes les 5 minutes pendant la perfusion et à la fin de celle-ci. Un tracé électrocardiographique à 12 dérivations a été effectué avant le traitement et après la 12 <sup>e</sup> perfusion. Des audiogrammes ont été effectués avant le traitement, 48 heures plus tard et 90 jours après la 12 <sup>e</sup> perfusion. Les sujets ont été étroitement surveillés afin qu'on puisse détecter tout signe d'intolérance locale pendant chaque période de perfusion. Avant les 1 <sup>re</sup> , 5 <sup>e</sup> et 9 <sup>e</sup> perfusions et 4 heures après la 12 <sup>e</sup> perfusion, des échantillons de sang et d'urine ont été obtenus pour	
		N° du sujet	Groupe de traitement	Dose (mg)	Schéma de perfusion	Débit de perfusion		Dose quotidienne totale (mg)
		1-6	A	300	4 doses 2 f.p.j. 4 doses 3 f.p.j. 4 doses 4 f.p.j.	30 mg / minute pendant 10 minutes		600 900 1200
		7-12	B	600*	4 doses 2 f.p.j. 4 doses 3 f.p.j. 4 doses 4 f.p.j.	30 mg / minute pendant 20 minutes		1200 1800 2400
		13-16	C	900	4 doses 2 f.p.j. 4 doses	30 mg / minute pendant	1800 2700	



			3 f.p.j. 4 doses 4 f.p.j.	30 minutes	3600	les analyses de laboratoire suivantes : hémogramme complet; analyses d'urine complètes; aspartate aminotransférase (ASAT); phosphatase alcaline sérique; créatinine sérique; bilirubine totale directe et indirecte; bilirubinurie; et haptoglobine sérique. Aucune des données relatives à la tolérance n'a indiqué un quelconque effet indésirable cliniquement significatif des perfusions intraveineuses de phosphate de clindamycine.
17-20	D	1200	4 doses 2 f.p.j. 4 doses 3 f.p.j. 4 doses 4 f.p.j.	26,7 mg / minute pendant 45 minutes	2400 3600 4800	

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

**Génotoxicité :** Le phosphate de clindamycine n'a montré aucun signe de pouvoir mutagène lors du test d'Ames (*Salmonella* / test sur microsomes) ni du test sur micronoyaux.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

**Études tératogéniques et de reproduction chez le rat et le lapin**

Des études de toxicité sur la fonction reproductrice menées chez le rat et le lapin au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine n'ont révélé aucun signe de diminution de la fertilité ou de lésions fœtales attribuables à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle.

Au cours des études sur le développement embryo-fœtal menées chez le rat (par voie orale) et chez le rat et le lapin (par voie sous-cutanée), aucun effet toxique sur le développement embryo-fœtal n'a été observé, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle.

**17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PrDALACIN<sup>MD</sup> C PHOSPHATE (Solution stérile à 150 mg / mL), numéro de contrôle de la présentation 255973, monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (10 janvier 2022)
2. PrCLINDAMYCIN IV INFUSION (Solution stérile, 12 mg / mL et 18 mg / mL), numéro de contrôle de la présentation 272119, monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (26 juillet 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### **PrClindamycine injection dans du dextrose à 5 %** (sous forme de phosphate de clindamycine)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %.

**Les antibiotiques comme Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % sont utilisés pour traiter uniquement les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % en suivant les instructions à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.**

### **Pour quoi Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est-il utilisé?**

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est utilisé pour le traitement d'infections bactériennes graves.

### **Comment Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % agit-il?**

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % diminue la production de protéines clés dans les bactéries. Cela empêche les bactéries de se multiplier et atténue l'infection.

### **Quels sont les ingrédients de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %?**

Ingrédient médicinal : phosphate de clindamycine.

Ingrédients non médicinaux : dextrose hydraté, édétate disodique dihydraté et eau pour injection. Il peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique et / ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

**Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est disponible dans des contenants de plastique GALAXY de 50 mL prêts à l'emploi contenant de la clindamycine prémélangée avec du dextrose à 5 % p / v sous la forme d'une solution stérile.

Chaque contenant de plastique GALAXY de 50 mL contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 600 mg ou 900 mg de clindamycine. Les contenants de plastique GALAXY à usage unique sont présentés comme suit :

600 mg / 50 mL, boîte de 24

900 mg / 50 mL, boîte de 24

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.

**Ne prenez pas Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % si :**

Vous êtes allergique (hypersensible) :

- à la clindamycine;
- à la lincomycine;
- aux autres ingrédients du produit (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- vous avez des antécédents de troubles intestinaux, comme :
  - la colite (inflammation du côlon);
  - une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous souffrez de diarrhée ou avez des problèmes de diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques;
- vous avez des troubles de l'estomac ou des intestins (p. ex., maladie des intestins, colite);
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous prenez de la primaquine en raison d'un déficit enzymatique appelé déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). On vous fera passer des analyses

sanguines de routine afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **Allaitement**

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter pendant votre traitement par Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %, parlez-en à votre médecin. La clindamycine passera dans le lait maternel et sera absorbée par votre bébé. Votre médecin décidera si vous devez prendre ce médicament pendant l'allaitement. Si votre médecin vous a dit que vous pouvez prendre Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % pendant que vous allaitez, surveillez votre bébé pour déceler des effets secondaires possibles tels que les suivants : diarrhée, infection buccale (muguet : lésions blanches dans la bouche du bébé), érythème fessier ou sang dans les selles. Si votre bébé présente n'importe quel signe, parlez-en à votre médecin et au médecin de votre bébé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % :**

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

Informez votre médecin si vous prenez ou recevez tout autre médicament topique ou par voie orale, y compris l'érythromycine ou les curarisants (agents bloquant la transmission neuromusculaire).

#### **Comment prendre Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % :**

Le professionnel de la santé administrera Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % et :

- déterminera :
  - la dose et le débit de perfusion du médicament;
- veillera à ce que le médicament :
  - soit administré par injection (perfusion) dans une veine;
  - soit administré pendant toute la durée de traitement;
  - soit inspecté pour vérifier qu'il n'y a pas :

- de décoloration;
- de fuites;
- de particules solides en suspension dans la solution;
- de turbidité dans la solution (solution trouble).

**Dose habituelle :**

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

Utilisation à long terme de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % :

- Si vous devez prendre de la clindamycine pendant longtemps, votre médecin pourrait vous faire passer des analyses sanguines et des examens périodiques visant à vérifier le fonctionnement de vos reins et de votre foie.
- Ne manquez pas ces examens médicaux avec votre médecin.
- L'utilisation à long terme peut augmenter le risque de développer d'autres infections, qui ne répondront pas au traitement par la clindamycine.

Ce format de produit particulier en contenants de plastique GALAXY n'est pas approprié pour l'utilisation chez les enfants de 12 ans et moins.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Votre professionnel de santé s'assurera que ce produit est bien administré chaque jour et qu'aucune dose n'est omise, car il est plus efficace lorsqu'il y en a une quantité constante dans l'organisme. Si le médicament est arrêté trop tôt, vos symptômes peuvent réapparaître. Si vous croyez qu'une dose a été omise, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Le fait de sauter des doses ou de ne pas poursuivre le traitement jusqu'au bout risque : (1) de réduire l'efficacité du traitement dans l'immédiat, et (2) d'augmenter la probabilité que la bactérie devienne résistante et ne puisse plus être traitée par le phosphate de clindamycine ou d'autres antibiotiques à l'avenir.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Consultez également les Mises en garde et précautions.

Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % peut causer des effets secondaires, notamment les suivants :

- rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- ulcères de la gorge, mal de gorge;
- nausées, vomissements;
- douleur à l'estomac et diarrhée;
- irritation au point d'injection;
- thrombophlébite (inflammation de la veine attribuable à un caillot sanguin);
- infection vaginale ou vaginite (inflammation du vagin).

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Problèmes de foie</b> s'accompagnant de symptômes comme le jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements.			√
<b>COURANT</b>			
Diarrhée		√	
Éruptions cutanées		√	
<b>RARE</b>			
<b>Insuffisance rénale aiguë</b> (problèmes rénaux graves) : confusion; fatigue; enflure; urine moins abondante ou			√

absence d'urine; essoufflement; douleur thoracique, convulsions, coma.			
Réactions cutanées : démangeaisons	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Maladies associées à <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation de l'intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée aqueuse ou sanglante sévère ou persistante, des douleurs abdominales, de la fièvre, des nausées et des vomissements. Cela peut se produire des mois après la dernière dose du médicament.			√
<b>Réactions au point d'injection</b> s'accompagnant de symptômes comme de la douleur, une rougeur et une irritation de la peau.	√		
<b>Hypersensibilité (réaction allergique grave) :</b> s'accompagnant de symptômes comme une enflure des yeux, de la bouche et de la gorge, de la difficulté à respirer, une respiration sifflante soudaine, des cloques ou une desquamation de la peau, une éruption cutanée, des démangeaisons, de la fièvre, de la toux et une sensation de malaise.			√
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : ecchymose (bleus), saignement.		√	
<b>Neutropénie (faible nombre de globules blancs) :</b> fatigue, fièvre, courbatures, infections, symptômes pseudogrippaux.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.



### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

Le professionnel de la santé conservera les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 % dans des conditions appropriées (entre 15 °C et 25 °C). Éviter les températures supérieures à 30 °C.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Clindamycine injection dans du dextrose à 5 %, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant [www.baxter.ca/fr](http://www.baxter.ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 719-9955

Le présent dépliant a été rédigé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario) L5N 0C2, Canada.

Baxter et GALAXY sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Dernière révision : 16 mai 2024