

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

Pr Clindamycine injection dans 5% dextrose

Poches prêtes à l'emploi, clindamycine 6 mg / mL (300 mg / 50 mL), 12 mg / mL (600 mg / 50 mL) et 18 mg / mL (900 mg / 50 mL) (sous forme de phosphate de clindamycine)

Solution stérile

Antibiotique

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

Date de révision :
01 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 212923

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

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	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE	23
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	33

Pr Clindamycine injection dans 5% dextrose
(sous forme de phosphate de clindamycine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse (i.v.)	Solution, clindamycine 6 mg/mL, 12 mg/mL, 18 mg/mL (sous forme de phosphate de clindamycine)	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Clindamycine injection dans 5% dextrose (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 5% dextrose (phosphate de clindamycine) est également indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries aérobies 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.

Comme il existe un risque de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD), tel que décrit dans la section MISES EN GARDE, le médecin doit, avant de prescrire la clindamycine, tenir compte de la nature de l'infection et évaluer si d'autres traitements conviennent.

Clindamycine injection dans 5% dextrose (phosphate de clindamycine) 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, dues à des germes anaérobies, à *Streptococcus pneumoniae*, aux autres streptocoques (sauf *Enterococcus faecalis*) et à *Staphylococcus aureus*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Clindamycine injection dans 5% dextrose et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Clindamycine injection dans 5% dextrose seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Gériatrie (≥ 65 ans)

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

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 (ajustée en fonction de l'âge) normale après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) sont normales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie (≥ 65 ans), POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie (≥ 65 ans)).

Pédiatrie (≤ 12 ans)

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

Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (≤ 12 ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Pédiatrie (≤ 12 ans)).

CONTRE-INDICATIONS

Clindamycine injection dans 5% dextrose (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 une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie).

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

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

fonction de l'état clinique.

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

Gastro-intestinal

Clindamycine injection dans 5% dextrose (phosphate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux personnes atopiques et aux patients qui ont des antécédents de maladie digestive, en particulier de colite, de maladie inflammatoire de l'intestin (y compris l'entérite régionale et la rectocolite hémorragique) ou de colite post-antibiothérapie (y compris la colite pseudomembraneuse).

REMARQUE : Cesser le traitement en cas de diarrhée pendant celui-ci.

Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)

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

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

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD répondent généralement 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. Si indiqué sur le plan clinique, une évaluation chirurgicale doit être effectuée, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématologique

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

En cas d'apparition d'effets hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou de Clindamycine injection dans 5% dextrose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Si une réaction d'hypersensibilité se produit, il faut cesser l'administration de Clindamycine injection dans 5% dextrose et instaurer un traitement approprié (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Rénal

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de Clindamycine injection dans 5% dextrose 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. En cas de traitement prolongé, il convient de procéder périodiquement à une exploration de la fonction rénale et à un hémogramme.

Sensibilité/résistance

Prescrire Clindamycine injection dans 5% dextrose 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.

Peau

On a observé des cas d'éruption maculopapuleuse et d'urticaire durant le traitement médicamenteux. Les réactions les plus fréquemment signalées sont des éruptions cutanées généralisées de type morbilliforme, légères à modérées.

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 a été 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, 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. Dans des études sur la toxicité reproductive de doses orales et sous-cutanées chez le rat et le lapin, on n'a décelé ni diminution de la fertilité ni lésion fœtale dues 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.

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

Pédiatrie (≤ 12 ans) : Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans 5% dextrose ne sont pas appropriés pour l'utilisation chez les enfants. L'administration chez les 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, donc l'injection de clindamycine (150 mg/mL) est plus appropriée pour le dosage dans cette population (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (≤ 12 ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Pédiatrie (≤ 12 ans)).

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'expérience a démontré que la colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (de plus de 65 ans) et affaiblies. 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 (ajustée en fonction de l'âge) normale après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) sont normales (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie (≥ 65 ans)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par la clindamycine durant les essais cliniques initiaux	
Effet indésirable Système ou organe / Terme privilégié	Clindamycine N total = 1787¹ n (%)
Appareil digestif Diarrhée	26 (1,45)
Examens Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	66 (3,7)
Peau et tissus sous-cutanés Éruption maculopapuleuse	21 (1,18)

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

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

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

Troubles sanguins et lymphatiques : Éosinophilie

Troubles digestifs : Nausées, douleur abdominale et vomissements

Affections du système nerveux : Dysgueusie

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Des effets indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de formulations du phosphate de la 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 rapportées de façon volontaire par une population de taille inconnue, on ne peut faire d'estimation de leur fréquence.

Troubles sanguins et lymphatiques : Agranulocytose, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie. Lors d'études associant la clindamycine et la primaquine, des cas de toxicité hématologique grave (neutropénie ou anémie de grade III ou IV, nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L ou taux de méthémoglobine de 15 % ou plus) ont été signalés.

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

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

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

Troubles hépatobiliaires : Jaunisse

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

Infections et infestations : colite à *Clostridium difficile*

Troubles de l'appareil locomoteur : Polyarthrite

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, dermatite bulleuse,

dermatite vésiculobulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème angioneurotique.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La biotransformation de la clindamycine en son principal métabolite, le sulfoxyde de clindamycine, et en un métabolite de moindre importance, qui est un dérivé N-déméthylé, est catalysée principalement par la CYP3A4 et dans une moindre mesure par la CYP3A5. Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes sont susceptibles de diminuer la clairance de la clindamycine, et les inducteurs de l'augmenter.

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

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

Primaquine

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), la clindamycine associée à la primaquine peut provoquer des réactions hémolytiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des toxicités hématologiques graves (anémie et neutropénie de grade III, de grade IV, numération de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ou niveaux de méthémoglobine de 15 % ou plus) ont été observées. Il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour déceler toute toxicité hématologique potentielle.

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

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 2 sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue.

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

Légende : E = étude de cas; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées.

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.

Interactions du médicament avec les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas fait l'objet de recherche.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de Clindamycine injection dans 5% dextrose chez les patients atteints d'une maladie rénale. On considère qu'une réduction de la posologie de Clindamycine injection dans 5% dextrose est inutile en général en cas de maladie hépatique.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la

fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) sont normales.

REMARQUE : En cas de diarrhée pendant le traitement, il faut arrêter cet antibiotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement afin d'évaluer leur limpidité et de détecter la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'un changement de couleur et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, un changement de couleur ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (voie d'administration i.v.)

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

Infections pelviennes

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

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

Administrer Clindamycine injection dans 5% dextrose à raison de 600 à 900 mg par voie i.v. toutes les six heures ou de 900 mg par voie i.v. toutes les huit heures en association avec de la primaquine à la dose quotidienne orale de 15 à 30 mg. Comme solution de rechange, on peut administrer par voie orale une dose de 300 à 450 mg de chlorhydrate de clindamycine toutes les six heures en association avec de 15 à 30 mg de primaquine pendant une période de 21 jours. En cas d'apparition d'effets hématologiques graves, il convient d'envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou de Clindamycine injection dans 5% dextrose.

Débit de perfusion

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

Dose	Concentration	Durée
300 mg/50 mL	6 mg/mL	10 min
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 (dose d'attaque, bolus), suivie d'une perfusion i.v. en continu, comme suit :

Pour maintenir la concentration sérique de clindamycine	Débit de perfusion rapide	Débit de perfusion d'entretien
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

Pédiatrie (≤ 12 ans)

Les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie (≤ 12 ans)).

Gériatrie (≥ 65 ans)

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 (ajustée en fonction de l'âge) normale après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) sont normales.

SURDOSAGE

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

péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sérum. On ne connaît aucun antidote spécifique. La demi-vie d'élimination de la clindamycine est d'environ 3 heures chez l'adulte et 2,5 heures chez l'enfant. Des doses allant jusqu'à 4800 mg par jour ont été utilisées sans que l'on observe d'effets indésirables.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action :

Après son administration par voie parentérale, le phosphate de clindamycine, biologiquement inactif, est rapidement hydrolysé dans le plasma pour être transformé en clindamycine active. La clindamycine exerce son effet antibactérien en se liant à la sous-unité ribosomale 50 S des bactéries sensibles, ce qui entraîne une réduction de la vitesse de synthèse des acides nucléiques et une interruption de la synthèse protéique.

La clindamycine est essentiellement bactériostatique, mais elle peut également s'avérer bactéricide à 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 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacodynamie

(Voir MICROBIOLOGIE.)

Pharmacocinétique

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

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

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

Le tableau 3 présente les concentrations de clindamycine base mesurées dans les tissus et les liquides corporels d'adultes subissant une intervention chirurgicale après l'administration de phosphate de

clindamycine.

Tableau 3 : Concentrations de clindamycine dans les tissus et les liquides		
Échantillon	Posologie du phosphate de clindamycine	Concentration dans le tissu ou le 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
Synovie	300 mg i.m., toutes les 8 heures	4,87 mcg/mL
Synovie	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 4 : Concentrations sériques maximales moyennes après l'administration de phosphate de clindamycine		
Posologie du phosphate de clindamycine	Clindamycine (mcg/mL)	Phosphate de clindamycine (mcg/mL)
Homme adulte en bonne santé (état d'équilibre)		
300 mg, i.v., en 10 min toutes les 8 heures	7	15
600 mg, i.v., en 20 min toutes les 8 heures	10	23
900 mg, i.v., en 30 min toutes les 12 heures	11	29
1200 mg, i.v., en 45 min toutes les 12 heures	14	49

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

Excrétion : Environ 10 % de la clindamycine active sur le plan microbiologique sont excrétés dans l'urine et 4 %, dans les fèces. Le reste du produit est excrété sous forme de métabolites biologiquement inactifs. Le phosphate de clindamycine est rapidement éliminé du sérum : chez l'adulte, sa demi-vie d'élimination moyenne est de 6 minutes après administration par voie i.m. ou 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 particulières et états pathologiques

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 plus âgés ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) normale après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la

posologie chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (ajustée en fonction de l'âge) sont normales.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 5% dextrose soient conservés à une température entre 15 °C et 25 °C. Éviter les températures supérieures à 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant d'être administré, tout produit destiné à la voie parentérale doit être inspecté visuellement à la recherche de turbidité, de particules, de décoloration et de fuite.

La solution prémélangée Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 microfuites 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 de perfusion. Consulter les directives complètes qui accompagnent le dispositif de perfusion.

Compatibilité avec d'autres produits

On a montré que la clindamycine est compatible avec le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate d'amikacine

Incompatibilité avec d'autres produits

L'ampicilline, la phénytoïne sodique, les barbituriques, l'aminophylline, le gluconate de calcium, le sulfate de magnésium, la ceftriaxone sodique et la ciprofloxacine sont physiquement incompatibles

avec la clindamycine. Après le traitement avec les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans 5% dextrose, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution saline avant l'administration intraveineuse de ces médicaments.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

300 mg/50 mL, contenant de plastique GALAXY prêt à l'emploi

Chaque 50 mL de Clindamycine injection dans 5% dextrose contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 300 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.

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

Chaque 50 mL de Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 5% dextrose est offert en contenants de plastique GALAXY de 50 mL, en boîtes de 24.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

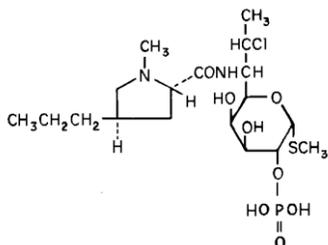
Substance pharmaceutique

- Nom propre : Phosphate de clindamycine
- Nom chimique :
- 1) *L-thréo- α -D-galacto*-octopyranoside de méthyle 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-[[*(1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl) carbonyl*] amino]-1-thio, 2-(dihydrogénophosphate), (*2S-trans*);
 - 2) 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);
 - 3) 7-(*S*)-Chloro-7-désoxylincomycine 2-phosphate.

Formule moléculaire : C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS

Poids moléculaire : 505 g/mol

Formule développée :



Description :

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

ESSAIS CLINIQUES

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Absorption et excrétion chez des volontaires en bonne santé

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

Voie intraveineuse : La détermination des concentrations sériques de la clindamycine et du phosphate de clindamycine après perfusion intraveineuse de 300 à 1200 mg d'équivalent de base libre de phosphate de clindamycine a indiqué que les concentrations de la clindamycine libre et du phosphate de clindamycine intact étaient à peu près équivalentes pendant la perfusion rapide (voir le Tableau 8). La demi-vie moyenne de la clindamycine libre administrée par perfusion intraveineuse est de 2,28 heures pour une dose de 300 mg, de 2,94 heures pour 600 mg, de 3,27 heures pour 900 mg et de 3,7 heures pour 1200 mg.

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

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

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

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

On a administré 300 mg de phosphate de clindamycine en une seule perfusion de 30 minutes à 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique et à 4 patients souffrant d'insuffisance rénale. Les résultats de ces études sont récapitulés aux Tableaux 6, 7, 8 et 9.

N° patient	Bilirubine sérique totale	ASAT (unités K)	ALAT (unités K)	Phosphatase alcaline	LDH
1	7,0	150	-	150	180
2	6,6	155	74	110	-
3	8,0	35	-	50	100
4	1,6	135	-	235	-
5	> 10	2200	-	130	340
6	> 10	240	-	185	160

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

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

Tableau 9 : Concentrations sériques de phosphate de clindamycine libre (mcg/mL) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, après la perfusion de 300 mg de phosphate de clindamycine en 30 minutes							
N° patient	Temps écoulé après le début de la perfusion (heures)						Demi-vie d'élimination (heures)
	0,5	1,5	3	6	12	24	
1	12,07	7,35	5,26	2,30	1,08	0,0	3,0
2	12,00	4,15	3,36	1,90	0,66	0,42	3,6
3	15,25	10,63	7,52	5,80	-	1,41	5,6
4	11,26	7,29	3,39	1,60	0,0	0,0	1,7

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

Après une injection de phosphate de clindamycine par voie intramusculaire, la clindamycine (substance active) atteint sa concentration maximale en l'espace de 3 heures chez l'adulte et de 1 heure chez l'enfant. Il est possible de construire les courbes des concentrations sériques de clindamycine présentées dans le tableau 10 en utilisant les demi-vies d'élimination de ce médicament (voir Excrétion).

Tableau 10 : Concentrations sériques maximales et minimales moyennes de clindamycine (substance active) après l'administration de phosphate de clindamycine		
Schéma posologique	Concentration maximale mcg/mL	Concentration minimale mcg/mL
Homme adulte en bonne santé (état d'équilibre)		
600 mg i.v. en 30 min toutes les 6 heures	10,9	2,0
600 mg i.v. en 30 min toutes les 8 heures	10,8	1,1
900 mg i.v. en 30 min toutes les 8 heures	14,1	1,7
600 mg i.m. toutes les 12 heures*	9	

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

Excrétion

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

MICROBIOLOGIE

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

Afin d'évaluer l'importance de l'activité antibiotique *in vitro* contre diverses espèces bactériennes, il faut comparer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'organisme à des critères définis d'interprétation de la sensibilité pour l'antibiotique. Le tableau 11 présente les critères de la CMI du NCCLS actuellement établis pour la clindamycine (1990).

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

s.o. = sans objet

On a utilisé la CMI₉₀ rapportée pour la clindamycine (c'est-à-dire la concentration de clindamycine inhibant 90 % des isolats examinés) comme la mesure la plus descriptive de l'activité de la clindamycine. Lorsque les données de plusieurs études sont résumées, on a calculé la valeur moyenne pondérée de la CMI₉₀ pour tenir compte des différences dans le nombre de souches dans chaque étude.

La sensibilité *in vitro* des isolats cliniques à la clindamycine est présentée dans les tableaux suivants : le tableau 12 pour les bactéries aérobies Gram+, le tableau 13 pour les bactéries aérobies Gram-, le tableau 14 pour les bactéries anaérobies Gram+, le tableau 15 pour les bactéries anaérobies Gram- et le tableau 16 pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*.

Microorganisme	N ^b	Fourchette 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

Tableau 12 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram⁺^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
<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 <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 Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

Tableau 13 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram⁻^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
<i>Campylobacter jejuni</i>	449	0,39-8	1,7
<i>Campylobacter fetus</i>	41	1 – 1,6	1,2
<i>Campylobacter coli</i>	31	0,50	0,50
<i>Gardnerella vaginalis</i>	156	≤ 0,06 – 0,39	0,3
<i>Helicobacter pylori</i>	47	2-3,1	2,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (β-lactamase-negative)	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 Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

Tableau 14 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram⁺^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
Esp. <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

Tableau 14 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram⁺^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
Esp. <i>Eubacterium</i>	45	0,4-2	1,1
Esp. <i>Lactobacillus</i>	88	0,50 - 1	0,8
<i>Peptostreptococcus anaerobes</i>	283	0,25 – 0,50	0,4
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	268	0,25 - 2	1,5
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	90	2	2
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	87	0,12 - 4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Cocci anaérobies gram+	247	0,5 - 1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10 – 0,25	0,2
Esp. <i>Propionibacterium</i>	71	0,12 – 0,20	0,16

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

^b N, nombre total d'isolats

^c Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

Tableau 15 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram⁻^a			
Micoorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> group	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. <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. <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. <i>Veillonella</i>	38	0,06 – 0,25	0,20

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

^b N, nombre total d'isolats

^c Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

La clindamycine s'est montrée active *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis* et les espèces de *Mycoplasma* (voir le tableau 13). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI₉₀ de la clindamycine est atteinte à 2,3 g/mL; on a aussi montré l'existence d'une synergie *in vitro* avec la gentamicine.

Tableau 16 : Activité <i>in vitro</i> de la clindamycine contre les espèces de <i>Chlamydia</i> et les espèces de <i>Mycoplasma</i> ^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de	CMI₉₀ ^d
<i>Chlamydia trachomatis</i>	84	0,5 - 5,9	2,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	106	0,25 - 0,8	0,58
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9	4	4

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

^b N, nombre total d'isolats

^c Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

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

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

L'apparition d'une résistance à la clindamycine peut faire intervenir plusieurs mécanismes. La résistance ne semble pas causée par une diminution du captage du médicament, mais plutôt, en général, par des altérations au site bactérien cible (sous-unité 50S des ribosomes) du médicament.

La résistance peut résulter soit d'altérations dans une protéine ribosomale au site récepteur, soit d'un changement dans l'ARN ribosomal 23S par méthylation de l'adénine. De rares isolats de staphylocoques et certains isolats vétérinaires de streptocoques peuvent produire une inactivation enzymatique de la clindamycine par adénylation. On a signalé, en 1979, une résistance transférable à médiation plasmidique à la clindamycine (et à l'érythromycine) chez *B. fragilis*.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la DL₅₀ sont présentés au Tableau 17 :

Espèce	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris adulte	i.p.	1145
Souris adulte	i.v.	855
Rat adulte	s.c.	>2000
Rat adulte	p.o.	1832
Rat nouveau-né	s.c.	179

Les Tableaux 18 et 19 présentent une récapitulation des études de toxicité et de tératologie. Le Tableau 20 présente une récapitulation des études chez l'humain.

Reproduction et tératologie chez le rat et le lapin

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

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

Mutagénicité

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

Pouvoir carcinogène

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

Type d'étude	Espèce	Voie administration	Posologie mg/kg/j	Durée	Conclusions
Tolérance	Lapin N = 3	i.m.	100, 200, 300	Dose unique	Irritation locale légère ou modérée
Tolérance	Rat N = 10	s.c.	120	6 jours	Signes locaux chez la plupart des rats de ruptures multiples de l'épiderme au point d'injection avec formation de croûte. Absence de signe d'effet systémique du médicament à l'autopsie. Le poids des organes n'était pas sensiblement différent de celui des animaux témoins; de même, on n'a noté aucune anomalie hématologique significative chez les animaux traités

Tableau 18 : ÉTUDES DE TOXICITÉ (suite)					
Type d'étude	Espèce	Voie administration	Posologie mg/kg/j	Durée	Conclusions
Tolérance	Chien N = 3	i.m.	60	6 jours	Les chiens ont bien toléré ces posologies. Les taux de transaminases sériques étaient élevés à la fin de l'étude, avec une augmentation du taux d'ASAT précédant celle du taux d'ALAT, ce qui semble indiquer que ces modifications avaient leur source dans les muscles dans lesquels on effectuait les injections. On n'a observé aucune autre modification d'origine médicamenteuse des hémogrammes, ni des analyses chimiques du sang ou de l'urine à la fin de l'étude. À l'examen macroscopique, les modifications étaient limitées aux points d'injection, avec des signes de légers œdèmes et hémorragies.
Toxicité subaiguë	Rat N = 10	s.c.	30, 60, 90	1 mois	On n'a pas observé d'effet systémique attribuable au médicament. On a noté des modifications locales de type inflammatoire pour les 3 posologies, avec des nécroses en foyer des tissus sous-cutanés et de l'épiderme les recouvrant chez les animaux recevant les posologies de 60 et de 90 mg/kg.
Toxicité subaiguë	Chien N = 9	i.m.	30, 60, 90	1 mois	Dans cette étude, le phosphate de clindamycine s'est révélé légèrement ou modérément irritant. On a noté des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT chez ces chiens, ce qui a été attribué à des lésions musculaires dues aux injections. Les autres analyses sanguines et des fonctions hépatiques étaient normales. On a noté une légère augmentation du poids du foie, liée à la dose, en pourcentage du poids corporel, mais sans modification
Toxicité subaiguë	Chien N = 8	i.v.	60, 120	1 mois	Aucun animal n'a présenté d'effet associé au médicament pendant les administrations par voie intraveineuse, ni après leur arrêt. En particulier, on n'a noté aucun cas d'hémolyse associée au médicament, ni de modification macroscopique ou microscopique des veines céphaliques.

Tableau 19 : ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE					
Espèce	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Durée	Conclusions	
Rat	s.c.	0, 100, 180	Gestation jours 6 à 15	Non tératogène	
Souris	s.c. 2 souches	100, 180	Gestation jours 6 à 15	Faible fréquence de fente palatine pour une souche dans l'expérience initiale, de sorte que l'étude a été refaite 2 fois sans que cela n'ait révélé d'anomalie. L'étude sur la deuxième souche de souris s'est terminée avec des observations dans les limites de la normale.	
Rat	p.o.	100, 300		On n'a pas noté d'effet biologique significatif sur les paramètres sexuels étudiés. Les ratons des femelles traitées présentaient un poids légèrement plus faible à la naissance et au moment du sevrage, mais la survie postnatale n'a pas été affectée par cette légère diminution du poids. On n'a noté aucune anomalie morphologique significative chez les ratons morts à la naissance ou avant le sevrage, ni chez ceux qui ont été sacrifiés au moment du sevrage.	

Tableau 20 : ÉTUDES DE TOLÉRANCE CHEZ L'HUMAIN

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

RÉFÉRENCES

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

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

28. Moore FA, Moore EE, Mill MR. Preoperative antibiotics for abdominal gunshot wounds. *Am J Surg* 1983; 146: 762-5.
29. Ruf B, Pohle HD. Role of clindamycin in the treatment of acute toxoplasmosis of the central nervous system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 183-6.
30. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, Cheung T, Soeiro R, Hojczyk P, Black JR. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996;124(9):792-802.
31. Schumer W, Nichols RL, Miller B, Samet ET, McDonald GO. Clindamycin in the treatment of soft-tissue infections. *Arch Surg* 1973; 106: 578-81.
32. Tedesco F, Markham R, Furwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral Vancomycin for Antibiotic- Associated Pseudomembranous Colitis. *Lancet* 1978; 2: 226-28.
33. Toma E. Clindamycin/primaquine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 210-3.
34. Toma E, Fournier S, Dumont M, Bolduc P, Deschamps H. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized, double-blind pilot trial. *Clin Inf Dis* 1993;17:178-84.
35. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets, MD, Podoll T, Wienkers LC: In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Meta Dispos* 2003;31:878-887.
36. Monographie de produit – CLINDAMYCINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE; Sandoz Canada inc., numéro de contrôle de la présentation : 197403, date de révision : 29 décembre 2016.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}Clindamycine injection dans 5% dextrose (phosphate de clindamycine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Clindamycine injection dans 5% dextrose et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit.

Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Clindamycine injection dans 5% dextrose sont disponibles.

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

Pourquoi utilise-t-on Clindamycine injection dans 5% dextrose?

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

Comment Clindamycine injection dans 5% dextrose agit-il?

Clindamycine injection dans 5% dextrose contient de la clindamycine, une substance qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes, ce qui empêche les bactéries responsables de l'infection de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de Clindamycine injection dans 5% dextrose?

Ingrédient médicamenteux : Phosphate de clindamycine
Ingrédients non médicamenteux : 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 5% dextrose est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Clindamycine injection dans 5% dextrose est offert en 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 300 mg, 600 mg ou 900 mg de clindamycine. Les contenants de plastique GALAXY à usage unique sont offerts comme suit :

300 mg/50 mL, boîte de 24
 600 mg/50 mL, boîte de 24
 900 mg/50 mL, boîte de 24

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

Clindamycine injection dans 5% dextrose 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 médicamenteux).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Clindamycine injection dans 5% dextrose. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de troubles intestinaux, comme :
 - la colite (inflammation du gros intestin); ou
 - une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous souffrez de diarrhée ou avez des problèmes de diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques;
- vous avez déjà présenté des troubles de l'estomac ou des intestins (p. ex., maladie des intestins, colite);
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse; la clindamycine est absorbée par le fœtus humain.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; La clindamycine se retrouve dans le lait maternel. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, les femmes qui allaitent ne devraient pas prendre de clindamycine;
- vous présentez un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et prenez de la primaquine. Vous pourriez devoir subir des examens hématologiques de routine lorsque vous prenez Clindamycine injection dans 5% dextrose avec de la primaquine pour surveiller d'éventuelles modifications des cellules sanguines.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec**Clindamycine injection dans 5% dextrose :**

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

Administration de Clindamycine injection dans 5% dextrose :

Votre professionnel de la santé vous administrera Clindamycine injection dans 5% dextrose et :

- déterminera :
 - la dose ainsi que le débit de perfusion de ce médicament.
- veillera à ce que le médicament :
 - soit administré par injection (perfusion) dans une veine;
 - soit administré pendant toute la durée du traitement;
 - soit inspecté pour vérifier qu'il n'y a pas :
 - de décoloration;
 - de fuite;
 - de particules solides en suspension dans la solution;
 - de turbidité dans la solution (solution trouble).

Dose habituelle :

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

Utilisation prolongée de Clindamycine injection dans 5% dextrose :

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

Avant l'administration le professionnel de la santé devrait inspecter visuellement le produit pour s'assurer qu'il n'y a aucune turbidité, particules, décoloration ou fuite.

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.

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Clindamycine dans du dextrose à 5 % injectable, 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 :

Votre professionnel de la 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 la médication est arrêtée trop tôt, vos symptômes peuvent réapparaître. Si vous avez l'impression d'avoir oublié une dose, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si on omet de prendre des doses ou qu'on ne poursuit pas le traitement jusqu'à la fin, cela 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 éliminée par le phosphate de clindamycine ou d'autres antibiotiques dans le futur.

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

Lorsque vous recevez Clindamycine injection dans 5% dextrose, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les Mises en garde et précautions.

Clindamycine injection dans 5% dextrose peut causer des effets secondaires, notamment :

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

Communiquez immédiatement avec votre médecin dans les cas suivants :

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

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé 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 télécopieur; 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.

Conservation :

Le professionnel de la santé conservera les contenants de plastique GALAXY de Clindamycine injection dans 5% dextrose dans des conditions appropriées (entre 15 °C et 25 °C). Évitez 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 5% dextrose :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), ou en appelant Baxter Corporation., au 1-888-719-9955

Ce 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 : 01 février 2019