

MONOGRAPHIE

**^{PR}DALACIN* C PHOSPHATE
SOLUTION STÉRILE**

(clindamycine pour injection, USP)

Solution à 150 mg/mL (sous forme de phosphate de clindamycine)

Antibiotique

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

Date de révision :
31 octobre 2011

N° de contrôle : 149479

* M.C. de Pfizer Enterprises, SARL
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada Inc. 2011

MONOGRAPHIE

DALACIN* C PHOSPHATE SOLUTION STÉRILE

**(clindamycine pour injection, USP)
Solution à 150 mg/mL (sous forme de phosphate de clindamycine)**

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 forte concentration. 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.

Pharmacocinétique

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 traverse rapidement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. La demi-vie du phosphate de clindamycine se situe entre 3,5 et 4,5 heures. 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.

Concentrations sériques maximales moyennes après l'administration de phosphate de clindamycine		
Posologie du phosphate de clindamycine	Clindamycine (µg/mL)	Phosphate de clindamycine (µg/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
300 mg, i.m., toutes les 8 heures	6	3
600 mg, i.m., toutes les 12 heures*	9	3
Enfant (première dose)*		
5-7 mg/kg, i.v., en 1 heure	10	
3-5 mg/kg, i.m.	4	
5-7 mg/kg, i.m.	8	

* Les données concernant ce groupe proviennent de patients traités pour une infection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DALACIN C PHOSPHATE (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.

DALACIN C PHOSPHATE est également indiqué pour le traitement d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries aérobies Gram⁺ (staphylocoques, y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase, streptocoques et pneumocoques) et pour le traitement d'une infection à *Chlamydia trachomatis*, lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme en cause leur est résistant.

Comme il existe un risque de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) (voir la rubrique **MISES EN GARDE**), le médecin doit, avant de prescrire la clindamycine, tenir compte de la nature de l'infection et des autres traitements possibles.

DALACIN C PHOSPHATE est indiqué pour le traitement des infections graves ci-dessous, si elles sont dues à des souches sensibles des microorganismes mentionnés 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⁻ 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⁻ 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 aux concentrations sériques atteignables.

Infections osseuses et articulaires, dont l'ostéomyélite et l'arthrite aiguë suppurée, 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 : DALACIN C PHOSPHATE 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.

CONTRE-INDICATIONS

DALACIN C PHOSPHATE (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 tout autre composant de la préparation.

MISES EN GARDE

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris DALACIN C PHOSPHATE (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 jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

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

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir « **EFFETS INDÉSIRABLES** »).

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

La solution DALACIN C PHOSPHATE (phosphate de clindamycine) contient de l'alcool benzylique. On a signalé que l'alcool benzylique pouvait être associé à un « syndrome de halètement » mortel chez les nourrissons prématurés.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

DALACIN C PHOSPHATE (phosphate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence chez les personnes allergiques et chez les sujets présentant des antécédents de maladie digestive, et plus particulièrement de colite.

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

Il faut diluer DALACIN C PHOSPHATE avant de l'administrer par voie intraveineuse. Il ne faut pas l'injecter non dilué en bolus intraveineux (*voir la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***).

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

En cas 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.

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de DALACIN C PHOSPHATE 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.

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 la rubrique **PHARMACOLOGIE***).

Utilisation chez les personnes âgées :

L'expérience a démontré que la colite associée aux antibiotiques peut être plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées (de plus de 60 ans) ou affaiblies.

Utilisation chez les femmes enceintes :

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. 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.

L'innocuité du médicament durant la grossesse n'a pas été établie.

Chez l'humain, la clindamycine traverse la barrière placentaire. Après l'administration de doses multiples, les concentrations dans le liquide amniotique correspondent à environ 30 % des concentrations dans le sang de la mère. La clindamycine est largement distribuée dans les tissus fœtaux, la plus forte concentration se trouvant dans le foie. À moins de nécessité absolue, la clindamycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Utilisation chez les femmes qui allaitent :

On a signalé que la clindamycine était présente dans le lait maternel humain à une concentration comprise entre 0,7 et 3,8 µg/mL après l'administration de doses allant de 150 mg par voie orale à 600 mg par voie intraveineuse. Étant donné le risque d'effets indésirables pour le nouveau-né, il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de ne pas administrer la clindamycine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Interactions médicamenteuses :

Les études in vitro ont permis de mettre en évidence un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. Comme cette situation risque d'avoir des conséquences cliniques importantes, il faut éviter d'administrer ces 2 médicaments en concomitance.

On a montré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire. Par conséquent, il faut utiliser la clindamycine avec prudence chez les patients traités par de tels agents.

EFFETS INDÉSIRABLES

1. **Appareil digestif** – Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, colite. On a observé des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD), qui peuvent se manifester sous différents symptômes, allant d'une diarrhée aqueuse à une colite mortelle, et survenir pendant ou après le traitement antibiotique (voir **MISES EN GARDE**).
2. **Réactions d'hypersensibilité** – On a observé des cas d'éruption maculopapuleuse et d'urticaire durant le traitement médicamenteux. Les réactions le plus fréquemment signalées sont des éruptions cutanées généralisées de type morbilliforme, légères à modérées. On a aussi signalé quelques cas de réaction anaphylactoïde.
3. **Foie** – On a observé des cas d'ictère et des anomalies des épreuves de la fonction hépatique durant le traitement par la clindamycine.
4. **Peau et muqueuses** – On a signalé l'apparition de prurit, de vaginite et de rares cas de dermatite exfoliatrice et vésiculo-bulleuse.
5. **Système hématopoïétique** – On a signalé des cas de neutropénie (leucopénie) et d'éosinophilie transitoires, ainsi que d'agranulocytose et de thrombocytopénie. On n'a pu établir une relation de cause à effet directe avec le traitement par la clindamycine dans aucun de ces cas. Toutefois, lors d'études associant la clindamycine et la primaquine, on a observé des toxicités hématologiques graves (neutropénie ou anémie de grade III ou IV, nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ou taux de méthémoglobine de 15 % ou plus).
6. **Système cardiovasculaire** – On a signalé de rares cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension après une administration trop rapide du produit par voie intraveineuse (voir la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).
7. **Reins** – Bien qu'on n'ait pu établir de relation directe entre la clindamycine et des lésions rénales, on a observé de rares cas de dysfonctionnement rénal (mis en évidence par une azotémie, une oligurie et [ou] une protéinurie).
8. **Appareil locomoteur** – On a signalé de rares cas de polyarthrite.
9. **Réactions locales** – On a observé des cas d'irritation, de douleur et d'abcès locaux après injection i.m. On a signalé des cas de thrombophlébite après injection i.v. Ces réactions peuvent être réduites au minimum par l'injection i.m. profonde et en évitant la mise en place de cathéters intraveineux à demeure.

Effets indésirables signalés après la mise sur le marché :

Les effets indésirables suivants qui n'ont pas été énumérés ci-dessus, et dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de DALACIN, ont été rapportés après la mise sur le marché du produit :

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'érythème polymorphe et/ou de réactions anaphylactoïdes, et de dysgueusie ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit.

Comme ces réactions ont été rapportées de façon volontaire par une population de taille inconnue, on ne peut faire d'estimation de leur fréquence ni établir une relation causale avec l'utilisation de DALACIN.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les cas de surdosage par DALACIN C PHOSPHATE (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. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sérum. On ne connaît aucun antidote spécifique.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

REMARQUE : En cas de diarrhée pendant le traitement, il faut arrêter celui-ci (*voir la rubrique MISES EN GARDE*).

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.

Adultes (voie i.m. ou i.v.) :

La posologie quotidienne de DALACIN C PHOSPHATE (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 2, 3 ou 4 doses égales. Des infections moins compliquées peuvent répondre à des doses inférieures, par exemple de 1200 à 1800 mg/jour, répartis en 3 ou 4 doses égales.

On a administré des doses allant jusqu'à 4800 mg/jour sans observer d'effet indésirable. On ne recommande pas d'injecter des doses unitaires de plus de 600 mg par voie i.m.

Infections pelviennes :

Administrer DALACIN C PHOSPHATE à raison de 900 mg par voie i.v. toutes les 8 heures en association avec un antibiotique actif contre les germes aérobies Gram⁻ 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 par 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 DALACIN C PHOSPHATE 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 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 6 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 DALACIN C PHOSPHATE.

Enfants âgés de plus de 1 mois (voie i.m. ou i.v.)

De 20 à 40 mg/kg/jour répartis en 3 ou 4 doses égales. Les doses plus élevées doivent être administrées dans les cas d'infection plus graves.

Nouveau-nés âgés de moins de 1 mois (voie i.m. ou i.v.)

De 10 à 20 mg/kg/jour répartis en 3 ou 4 doses égales. La dose la plus faible peut s'avérer suffisante chez les prématurés de petit poids.

Poids	Âge	Posologie	Voie d'administration
< 2 kg	De 0 à 7 jours	5 mg/kg, toutes les 12 h	i.v.
< 2 kg	De 8 à 30 jours	5 mg/kg, toutes les 8 h	i.v.
≥ 2 kg	De 0 à 7 jours	5 mg/kg, toutes les 8 h	i.v.
≥ 2 kg	De 8 à 30 jours	5 mg/kg, toutes les 6 h	i.v.

REMARQUE : Il faut injecter DALACIN C PHOSPHATE avec prudence aux nouveau-nés âgés de moins de 30 jours. Ce produit contient de l'alcool benzylique, qui a été associé à un « syndrome de halètement » mortel chez les nouveau-nés.

Dilution et débit de perfusion :

DALACIN C PHOSPHATE doit être dilué avant d'être administré par voie intraveineuse (*voir la rubrique Préparation pour l'administration intraveineuse pour obtenir la liste des solutions pour perfusion*). La concentration dans le diluant pour perfusion ne doit pas dépasser 18 mg/mL. Le débit de la perfusion NE DOIT PAS DÉPASSER 30 mg PAR MINUTE, comme indiqué ci-dessous :

Dilution et débit de perfusion :

Dose (mg)	Diluant (mL)	Durée (minutes)
300	50	10
600	50	20
900	100	30
1200	100	45

Il est déconseillé d'administrer plus de 1200 mg en une seule perfusion de 1 heure.

Toutefois, on peut administrer le médicament au moyen d'une seule perfusion rapide (dose d'attaque), suivie d'une perfusion i.v. continue, comme suit :

Pour maintenir la concentration sérique de clindamycine	Débit de perfusion rapide	Débit de perfusion d'entretien
Au-dessus de 4 µg/mL	10 mg/min pendant 30 min	0,75 mg/min
Au-dessus de 5 µg/mL	15 mg/min pendant 30 min	1,00 mg/min
Au-dessus de 6 µg/mL	20 mg/min pendant 30 min	1,25 mg/min

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 et une fonction rénale normales (corrigées selon 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 sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale sont normales (corrigées selon l'âge).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

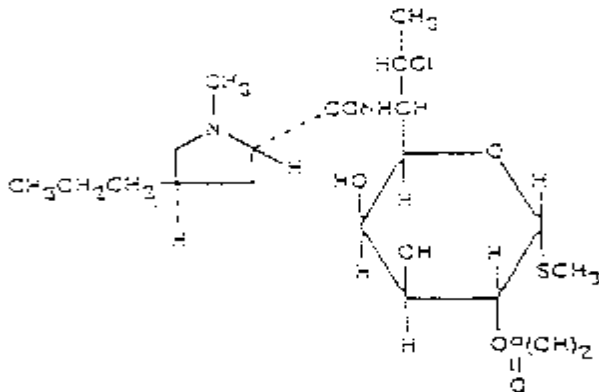
Dénomination commune : Phosphate de clindamycine

- Dénominations chimiques** :
- 1) 2-(dihydrogénophosphate) du (2*S-trans*)-7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-[[[(1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidiny)carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
 - 2) 2-(dihydrogénophosphate) du 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(*trans*-1-méthyl-4-propyl-L-prolinamido)-1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
 - 3) 2-(dihydrogénophosphate) de la (7*S*)-7-chloro-7-déoxylincomycine

Formule moléculaire : C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS

Poids moléculaire : 505

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.

COMPOSITION

Chaque mL de solution stérile DALACIN C PHOSPHATE contient une quantité de phosphate de clindamycine équivalant à 150 mg de clindamycine base, 9 mg d'alcool benzylique, 0,5 mg de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique et de l'eau pour injection.

Au besoin, on ajuste le pH avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour le maintenir entre 5,5 et 7,0.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRODUITS ADMINISTRÉS PAR VOIE PARENTÉRALE

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

Préparation pour l'administration par voie intraveineuse :

DALACIN C PHOSPHATE est compatible pendant 24 heures lorsqu'on dilue 4 mL (600 mg) du produit dans 1000 mL d'une des solutions pour perfusion les plus fréquemment utilisées :

chlorure de sodium pour injection

dextrose à 5 % dans de l'eau

dextrose à 5 % dans un soluté physiologique

dextrose à 5 % dans une solution de Ringer

dextrose à 5 % dans un soluté physiologique à 50 % plus 40 mEq de chlorure de potassium

dextrose à 2 ½ % dans une solution de Ringer au lactate (solution de Hartmann)

Compatibilité avec d'autres produits :

DALACIN C PHOSPHATE n'était pas stable lorsqu'on l'ajoutait à du dextrose à 5 % dans de l'eau avec des vitamines. **Bien que DALACIN C PHOSPHATE soit compatible avec le dextrose à 5 % dans de l'eau, on ne recommande pas de le mélanger à une solution pour perfusion contenant des vitamines du groupe B.**

On a montré que DALACIN C PHOSPHATE est compatible avec le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate d'amikacine. Toutefois, on a observé un précipité lorsque DALACIN C PHOSPHATE et la gentamicine sont aspirés sans dilution dans une même seringue pour être ensuite dilués. Il semble que ce précipité soit formé d'un complexe zinc-clindamycine dû au zinc contenu dans certains produits à base de gentamicine. La taille des particules de cette substance insoluble est très faible et celles-ci disparaissent lorsqu'on agite le mélange. Pour éviter ce problème, il ne faut pas mélanger DALACIN C PHOSPHATE avec du sulfate de gentamicine avant la dilution. Il faut diluer l'un des deux médicaments, agiter la solution et ensuite ajouter le deuxième antibiotique.

Incompatibilité avec d'autres produits :

Associés avec DALACIN C PHOSPHATE dans une solution pour perfusion, l'ampicilline, la phénytoïne sodique, les barbituriques, l'aminophylline, le gluconate de calcium, le sulfate de magnésium, la ceftriaxone sodique et la ciprofloxacine sont chacun physiquement incompatibles avec le phosphate de clindamycine.

PRÉSENTATION

La solution stérile DALACIN C PHOSPHATE (phosphate de clindamycine) est offerte en fioles de 2 mL, de 4 mL et de 6 mL.

Fioles grand format destinées aux pharmacies

DALACIN C PHOSPHATE est également offert en fioles grand format de 60 mL destinées aux pharmacies. **Ce format est exclusivement réservé aux hôpitaux dont la pharmacie est dotée d'un programme de mélange de solutions pour administration intraveineuse. La fiole grand format destinée aux pharmacies ne doit être percée qu'une seule fois pour l'administration de doses multiples par voie i.v. seulement.**

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 1** présente les critères de la CMI du NCCLS actuellement établis pour la clindamycine (1990).

Tableau 1 : Critères d'interprétation de la CMI pour la clindamycine ($\mu\text{g/mL}$)			
	Sensibles	Intermédiaires	Résistantes
Bactéries aérobies	$\leq 0,50$	1 – 2	≥ 4
Bactéries anaérobies	$\leq 4,0$	-	≥ 8

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 2** pour les bactéries aérobies Gram⁺, le **tableau 3** pour les bactéries aérobies Gram⁻, le **tableau 4** pour les bactéries anaérobies Gram⁺, le **tableau 5** pour les bactéries anaérobies Gram⁻ et le **tableau 6** pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*).

Tableau 2 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram⁺a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
<i>Bacillus cereus</i>	46	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	192	0,1	0,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	218	1 - 8	2,22
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	286	0,12 - 2	0,50
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	57	0,12 – 0,25	0,16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	59	≤ 0,06 – 0,50	0,15
<i>Streptococcus bovis</i>	22	0,04	0,04
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline)	660	0,03 – 0,25	0,23
<i>Streptococcus pyogenes</i>	141	0,13 – 0,25	0,08
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe B	38	≤ 0,12 – 0,25	0,15
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe C	30	≤ 0,12 - 0,50	0,22
<i>Streptococcus</i> , groupe G	34	0,06 – 0,50	0,31
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe viridans (sensibles 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 3 : Activité in vitro 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> (non producteur de β-lactamase)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (producteur de β-lactamase)	54	2	2

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

^b N, nombre total d'isolats

^c Fourchette des valeurs CMI₉₀ signalées

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

Tableau 4 : Activité in vitro 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. 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 prevotii</i>	87	0,12 - 4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Coques anaérobies Gram ⁺	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

^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 5 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram^{-a}			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	CMI₉₀^d
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	4284	0,5 - 8	2,45
<i>Bacteroides fragilis</i>	2002	≤ 0,20 - 4	2,22
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	224	≤ 0,03 – 0,50	0,07
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

^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 6**). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI₉₀ de la clindamycine est atteinte à 2,3 µg/mL; on a aussi montré l'existence d'une synergie in vitro avec la gentamicine.

Tableau 6 : Activité in vitro de la clindamycine contre les espèces de <i>Chlamydia</i> et les espèces de <i>Mycoplasma</i>^a			
Microorganisme	N^b	Fourchette de CMI₉₀^c	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.

PHARMACOLOGIE

Absorption et excrétion chez le volontaire 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 µg/mL de clindamycine sous forme de base libre est liée aux protéines à raison de 92,8 %.

Voie intramusculaire : Les concentrations sériques et l'excrétion urinaire de la clindamycine et du phosphate de clindamycine ont été mesurées après administration d'une dose unique de 300 mg (2 mL) d'équivalent base de phosphate de clindamycine et après administration de plusieurs doses (300 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours). Les résultats sont présentés au **Tableau 7**.

Tableau 7 : Concentrations sériques moyennes ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de clindamycine libre et de phosphate de clindamycine après l'administration par voie i.m. de la 1^{re} et de la 43^e dose de 300 mg (2 mL) de phosphate de clindamycine									
	Heures après l'injection								
	1^{re} injection							43^e injection	
	0,5	1	1,5	2	3	4	7,5	0	7,5
Clindamycine libre	2,05	3,16	3,66	3,88	3,89	3,56	1,94	2,85	2,67
Phosphate de clindamycine	2,40	1,99	1,75	1,33	0,86	0,59	0,03	0,04	0,06

La demi-vie apparente du phosphate de clindamycine est de 3,5 à 4,5 heures. On a estimé que la biodisponibilité de la clindamycine administrée sous forme de phosphate était supérieure à 75 %, si on se fie à la mesure de la bioactivité de la clindamycine libre excrétée par voie urinaire (de 0 à 12 heures). On n'a pas mis en évidence d'accumulation du produit, ni d'induction enzymatique, au cours des études sur des doses multiples (300 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours).

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 3,07 heures pour 1200 mg.

Pendant la perfusion d'entretien, la clindamycine libre (de 3,6 à 6,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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.

Tableau 8 : Concentrations sériques moyennes ($\mu\text{g/mL}$) de clindamycine libre et de phosphate de clindamycine après la perfusion intraveineuse de 300, 600, 900 et 1200 mg de phosphate de clindamycine

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 9, 10, 11 et 12**.

Tableau 9 : Analyse de la fonction hépatique chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique

Numéro du 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

Tableau 10 : Concentrations sériques de clindamycine libre ($\mu\text{g}/\text{mL}$) chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique, après la perfusion de 300 mg de phosphate de clindamycine en 30 minutes							
Numéro du 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

Tableau 11 : Analyse de la fonction rénale chez des patients souffrant d'insuffisance rénale				
Numéro du patient	Azote uréique sérique	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 12 : Concentrations sériques de clindamycine libre ($\mu\text{g}/\text{mL}$) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, après la perfusion de 300 mg de phosphate de clindamycine en 30 minutes							
Numéro du 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

La demi-vie moyenne d'élimination chez un homme 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.

Pénétration tissulaire

Le **Tableau 13** présente les concentrations de clindamycine base dans les tissus et les liquides corporels après l'administration de phosphate de clindamycine. La clindamycine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique, même en présence d'une inflammation des méninges.

Tableau 13 : 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 µg/g
Os	600 mg i.m., toutes les 8 heures	1,44 µg/g
Os	600 mg i.v., toutes les 8 heures	0,75 µg/g
Moelle osseuse	600 mg i.m., toutes les 8 heures	10,83 µg/g
Bile	300 mg i.v., toutes les 6 heures	2,70 µg/g
Synovie	300 mg i.m., toutes les 8 heures	4,87 µg/mL
Synovie	150 mg i.m., toutes les 12 heures	15,6 µg/mL
Liquide pleural	450 mg i.v., toutes les 8 heures	3,65 µg/mL

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la DL₅₀ sont présentés au **Tableau 14**.

Tableau 14 : Résultats des études sur la DL₅₀		
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 15 et 16** présentent une récapitulation des études de toxicité et de tératologie. Le **Tableau 17** présente une récapitulation des études chez l'humain.

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.

Tableau 15 : ÉTUDES DE TOXICITÉ

Type d'étude	Espèce	Voie d'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.
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 morphologique de l'organe.
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 16 : ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE

Espèce	Voie d'administration	Posologie mg/kg/j	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 17 : ÉTUDES DE TOLÉRANCE CHEZ L'HUMAIN

N	Voie d'administration	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.	Groupe 1 (8 patients) : 300 mg de phosphate de clindamycine	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.					
		Groupe 2 (8 patients) : 2 mL de chlorure de sodium pour injection, USP							
		Groupe 3 (8 patients) : 600 mg de Lincocin, solution stérile							
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 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.		
		Numéro 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/min pendant 10 min	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/min pendant 20 min	1200 1800 2400
		13 - 16	C	900	4 doses 2 f.p.j. 4 doses 3 f.p.j. 4 doses 4 f.p.j.			30 mg/min pendant 30 min	1800 2700 3600
		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/min pendant 45 min	2400 3600 4800

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

BIBLIOGRAPHIE

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 al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Inf Dis* 1994;18:905-13.
6. 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, et al. 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. Chow A, Guze LB. Bacteroides bacteremia. 11th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlantic City, New Jersey [Abstract. #25] 1971 Oct;19-22.
11. Fass RJ, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy. *Am J Med Sci* 1972; 263(5):369-82.
12. Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, Keeney RE, Shackleford PG. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics* 1975; 55(2):213-23.
13. Fekety R. Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Colitis. *Microbiology - American Society for Microbiology, Washington, D.C.* 1979:276-79.
14. George WL, Kirby BD, Sutter VL, Finegold SM. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium difficile*. *Microbiology - American Society for Microbiology, Washington, D.C.* 1979;267-71.
15. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. 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 et al. 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. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Young D et al. Randomized Controlled Trial of Vancomycin for Pseudomembranous Colitis and Post-operative Diarrhea. *BMJ* 1978;2(6153):1667-69.
21. LaMont JT, Sonnenblick EB, Rothman S. Role of Clostridial Toxin in the Pathogenesis of Clindamycin Colitis in Rabbits. *Gastroenterology* 1979;76:356-61.
22. 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.
23. 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.
24. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983;98:466-71.
25. 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.
26. Metzler CM, DeHaan R, Schellenberg D, VandenBosch W. Clindamycin Dose-bioavailability Relationships. *J Pharm Sci* 1973;62:591-98.
27. Moore FA, Moore EE, Mill MR. Preoperative antibiotics for abdominal gunshot wounds. *Am J Surg* 1983;146:762-5.
- *28. Noah ML, Ragual RJ. Comparative evaluation of clindamycin/gentamicin vs doxycycline/cefoxitin in the treatment of pelvic inflammatory disease (International Multicentre, Protocol M/1100/0185). 25 May 1990 Technical Report 9156/90/006.
29. Romig DA, Cox F, Pohlod D, Quinn EL. Clindamycin, a new alternative antibiotic for bacterial endocarditis. 11th (Abstract #99) Inter-Science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, New Jersey 1971 Oct;19-22.
30. 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.

31. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996;124(9):792-802.
32. Schumer W, Nichols RL, Miller B, Samet ET, McDonald GO. Clindamycin in the treatment of soft-tissue infections. *Arch Surg* 1973;106:578-81.
33. Swenson RM, Michaelson T, Spaulding EH. Clindamycin in infections involving non-sporeforming anaerobic bacteria, (Abstract #100) 11th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, New Jersey 1971 Oct;19-22.
34. Tedesco F, Markham R, Furwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral Vancomycin for Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis. *Lancet* 1978;2:226-28.
35. Toma E. Clindamycin/primaquine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:210-3.
36. 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.

*Données internes, Pharmacia & Upjohn Inc.