

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr GRANULES AROMATISÉS DALACIN^{MD} C

Chlorhydrate de palmitate de clindamycine pour solution orale, USP

Clindamycine à 75 mg/5 mL, une fois la solution reconstituée

Antibiotique

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

Date d'autorisation initiale :
26 octobre 1971

Date de révision :
10 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation :255844

M.D. de Pfizer Enterprises, SARL
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2021

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale	2022-01

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	11

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
15	MICROBIOLOGIE.....	18
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS (chlorhydrate de palmitate 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 EN GRANULES AROMATISÉS est aussi 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), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme en cause leur est résistant.

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS est indiqué en prophylaxie d'une infection par les streptocoques alpha-hémolytiques (du type viridans) avant une chirurgie dentaire, buccale ou des voies respiratoires supérieures.

- a) Pour la prévention de l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques à la pénicilline et présentant l'un des états suivants : malformation cardiaque congénitale, valvulopathie acquise d'origine rhumatismale ou autre, valvules prothétiques, antécédents d'endocardite bactérienne, cardiomyopathie hypertrophique, anastomoses systémo-pulmonaires chirurgicales, prolapsus valvulaire mitral avec régurgitation valvulaire ou prolapsus valvulaire mitral sans régurgitation, mais associé à un épaissement et/ou à une distension valvulaire.
- b) Les patients prenant de la pénicilline par voie orale pour la prévention ou le traitement d'une récurrence du rhumatisme articulaire aigu doivent également prendre un autre agent, comme la clindamycine, pour prévenir une endocardite bactérienne.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS 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.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de plus de 1 mois) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. On ignore s'il existe des différences entre les enfants et les adultes quant à l'efficacité et à l'innocuité de la clindamycine.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada dispose de données insuffisantes. 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS (chlorhydrate de palmitate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité avérée à la clindamycine, à la lincomycine ou à tout autre composant de la préparation ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience clinique, il faut s'abstenir de donner DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS aux nouveau-nés (nourrissons âgés de moins de 30 jours).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS chez les patients atteints d'une maladie rénale. On considère qu'une réduction de la posologie 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 (corrigée selon l'âge) sont normales.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants (âgés de plus de 1 mois) :

La dose de clindamycine doit être établie à partir du poids total de l'enfant, sans égard à l'obésité.

Une des 3 posologies suivantes, selon la gravité de l'infection :

De 8 à 12 mg/kg/jour (de 4 à 6 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales.

De 13 à 16 mg/kg/jour (de 6,5 à 8 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales.

De 17 à 25 mg/kg/jour (de 8,5 à 12,5 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales.

Poids (lb)	8-12 mg/kg/jour (4 - 6 mg/lb/jour)	13-16 mg/kg/jour (6,5 - 8,0 mg/lb/jour)	17-25 mg/kg/jour (8,5 - 12,5 mg/lb/jour)
22 - 40	37,5 mg toutes les 6 heures	75 mg toutes les 8 heures	75 mg toutes les 6 heures
40 - 55	75 mg toutes les 8 heures	75 mg toutes les 6 heures	150 mg toutes les 8 heures
55 - 75	75 mg toutes les 6 heures	150 mg toutes les 8 heures	150 mg toutes les 6 heures
75 - 100	150 mg toutes les 8 heures	150 mg toutes les 6 heures	300 mg toutes les 8 heures
100 et plus—administrer une dose d'adulte	150 mg toutes les 6 heures	300 mg toutes les 6 heures	450 mg toutes les 6 heures

Remarque : En présence d'une infection à streptocoques β -hémolytiques, poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

Pour la prévention de l'endocardite

Adultes : 300 mg par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 150 mg, 6 heures après la dose initiale.

Enfants : 10 mg/kg (ne pas dépasser la dose pour adultes) par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 5 mg/kg, 6 heures après la dose initiale.

4.3 Reconstitution

Solution orale

Flacon de 100 mL Reconstituer le contenu d'un flacon de 100 mL avec **75 mL** d'eau comme suit : ajouter une bonne partie de l'eau aux granules et agiter vigoureusement, puis ajouter le reste de l'eau et agiter le tout pour obtenir une solution homogène.

Lorsque le contenu du flacon est dissous dans 75 mL d'eau distillée ou déminéralisée, on obtient 100 mL de solution; 5 mL (1 cuillerée à thé) de cette solution renferment une quantité de chlorhydrate de palmitate de clindamycine correspondant à 75 mg de clindamycine base.

4.4 Administration

Comme l'absorption de la clindamycine n'est pas modifiée sensiblement par la présence d'aliments, DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS peut être pris avec les repas.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante, auquel cas il ne faut pas doubler cette dernière pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Un traitement de soutien général est recommandé.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Toutefois, on pourrait s'attendre dans un tel cas à des manifestations digestives, en particulier des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Au cours des essais cliniques, on a administré pendant 5 jours à un enfant âgé de 3 ans une dose de 100 mg/kg de chlorhydrate de clindamycine, qui a entraîné de légères douleurs abdominales et de la diarrhée. Par contre, on n'a observé aucun effet indésirable chez un patient de 13 ans ayant reçu une dose de 75 mg/kg de chlorhydrate de clindamycine pendant 5 jours. Dans les deux cas, les valeurs des analyses de laboratoire sont restées normales. Lors d'une étude portant sur des adultes volontaires en bonne santé, on a administré des doses de chlorhydrate de palmitate de clindamycine allant jusqu'à 1800 mg/jour pendant 21 jours. Les seuls effets notés ont été un changement de la consistance et de la fréquence des selles, ainsi que 3 cas d'éruptions cutanées, 2 de nausées et 1 d'étourdissements.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont inefficaces pour éliminer cette substance du sang.

La demi-vie biologique moyenne de la clindamycine est de 2,4 heures et d'environ 2 heures chez l'enfant.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution orale Clindamycine à 75 mg/5 mL, une fois la solution reconstituée	Arôme artificiel de cerise, hydroxybenzoate d'éthyle, Pluronic F68, polyméthylsiloxane et sucrose. Calories : 25,1 kJ (6 kCal)/5 mL. Traces de sodium. Sans gluten. Sucrose : Après reconstitution avec 75 mL d'eau, 5 mL de solution contiennent environ 1837 mg de sucrose.

Chaque flacon de verre de GRANULES AROMATISÉS DALACIN C (chlorhydrate de palmitate de clindamycine) de 100 mL contient du chlorhydrate de palmitate de clindamycine équivalant à 1500 mg de clindamycine base.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme la diffusion de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS dans le liquide céphalorachidien n'est pas adéquate, 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, dont des levures. En cas de surinfection, il faut prendre des mesures appropriées en fonction de l'état clinique.

La prudence est de mise lorsque l'on traite des patients qui prennent de nombreux médicaments (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Appareil digestif

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS doit être prescrit avec prudence aux personnes qui ont des antécédents de maladie digestive, et plus particulièrement de colite, de maladie inflammatoire de l'intestin (y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ou de colite post-antibiothérapie (y compris la colite pseudomembraneuse).

Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris les GRANULES AROMATISÉS DALACIN C (chlorhydrate de palmitate 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 2 mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

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

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (**voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Système sanguin et lymphatique

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), la clindamycine associée à la primaquine peut provoquer des réactions hémolytiques. En cas d'association avec la primaquine, il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour détecter toute toxicité hématologique. Il faut également consulter la monographie de la primaquine pour connaître les autres groupes pouvant être exposés à un risque de réactions hématologiques (**voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On a observé un allongement de la demi-vie de la clindamycine chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée à sévère. 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 sévère.

Système immunitaire

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS (chlorhydrate de palmitate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux personnes allergiques.

Chez des patients traités par la clindamycine, des réactions d'hypersensibilité graves ont été signalées, notamment des réactions anaphylactoïdes, des réactions cutanées sévères comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité) 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 la clindamycine et instaurer un traitement approprié (**voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Lorsque DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS est administré à des enfants, une surveillance adéquate du fonctionnement de leurs organes, systèmes et appareils est souhaitable.

Comme pour tout antibiotique, il convient d'effectuer des antibiogrammes au cours du traitement.

Fonction rénale

Il n'est pas toujours nécessaire de modifier la posologie de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS chez les patients souffrant d'une maladie rénale. La demi-vie sérique de la clindamycine augmente légèrement chez les patients dont la fonction rénale est nettement réduite.

La clindamycine peut se révéler néphrotoxique. Des cas d'atteinte aiguë des reins, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été signalés. Par conséquent, il pourrait être judicieux de surveiller la fonction rénale pendant le traitement de patients dont la fonction rénale est déjà altérée ou qui prennent en concomitance des médicaments néphrotoxiques; il est par ailleurs nécessaire de la surveiller si le traitement est prolongé.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

Lors des études de reproduction effectuées chez le rat et la souris au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine allant de 20 à 600 mg/kg/jour, on n'a décelé ni diminution de la fertilité ni lésion fœtale dues à la clindamycine, sauf aux doses ayant causé une toxicité maternelle. On a observé des cas de fente palatine chez des fœtus d'une lignée particulière de souris, mais cette réaction n'a été observée chez aucune autre lignée de souris ni aucune autre espèce et pourrait donc constituer

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

On a signalé que la clindamycine était présente dans le lait maternel humain à des concentrations comprises entre < 0,5 et 3,8 mcg/mL.

La clindamycine est susceptible d'avoir des effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson, comme de la diarrhée ou du sang dans les selles, ou une éruption cutanée. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, si la clindamycine doit être prescrite à une mère qui allaite, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement, mais le choix d'un autre médicament pourrait être préférable. Si DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS est administré à une mère qui allaite, il faut surveiller l'apparition possible de certains effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson, comme de la diarrhée, une candidose (muguet, érythème fessier) ou du sang dans les selles, lesquels pourraient indiquer une colite associée aux antibiotiques.

Il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et pour la santé du nourrisson en regard de la nécessité clinique d'administrer DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson, qu'ils soient imputables à DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS ou à l'affection sous-jacente de la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de plus de 1 mois) : Lorsque DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS est administré à des enfants, une surveillance adéquate du fonctionnement de leurs organes, systèmes et appareils est souhaitable.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les fréquences des effets indésirables pour les 3 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 2. Ils sont énumérés par systèmes et organes, selon la classification MedDRA.

Tableau 2. 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^{bre} 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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études 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

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Irritation, douleur, et abcès locaux après l'injection i.m.

Affections du système nerveux : Dysgueusie

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des effets indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de DALACIN C (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.

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 7 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 l'injection i.m. 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).

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). Des cas d'atteinte aiguë des reins, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été signalés (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, dermatite bulleuse, dermatite vésiculo-bulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème angioneurotique.

Troubles vasculaires : Thrombophlébite après l'administration rapide du produit par voie intraveineuse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La biotransformation de la clindamycine en son principal métabolite, le sulfoxyde de clindamycine, et en un métabolite de moindre importance, qui est un dérivé N-déméthylé, est catalysée principalement par la CYP3A4 et dans une moindre mesure par la CYP3A5. Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes sont susceptibles de diminuer la clairance de la clindamycine et les inducteurs, de l'augmenter. En présence d'inducteurs puissants de la CYP3A4, comme la rifampine, il faut rechercher des signes de diminution de l'efficacité.

Les études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2E1 ni la CYP2D6 et qu'elle n'inhibe que modérément la CYP3A4. Par conséquent, le risque d'interactions d'importance clinique associé à l'administration concomitante de 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 3**).

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 **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 3 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 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Curarisants (p. ex., atracurium, doxacurium, pancuronium, vécuronium)	ÉC	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> .	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine	T	Les études in vitro 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
Inducteurs puissants de la CYP3A4 comme la rifampine	ÉC et étude clinique	La rifampine semble abaisser considérablement la concentration sérique de clindamycine.	Il faut surveiller étroitement la concentration sérique et l'efficacité de la clindamycine. La clindamycine ne devrait pas exercer d'effet cliniquement notable sur la concentration de rifampine.

Légende : ÉC = étude de cas; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de palmitate de clindamycine est un ester hydrosoluble de l'acide palmitique et de la clindamycine. L'ester intact est essentiellement inactif comme agent antibactérien. L'hydrolyse chimique ou enzymatique du chlorhydrate de palmitate de clindamycine est nécessaire pour obtenir l'activité antibiotique de la clindamycine base. La clindamycine est un antibiotique de la classe des lincosamides. Elle inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité ribosomale 50S, altérant ainsi l'assemblage des ribosomes et le processus de traduction. Aux doses usuelles in vitro, la clindamycine est bactériostatique.

10.2 Pharmacodynamie

Voir 15 MICROBIOLOGIE.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'humain, la clindamycine est rapidement absorbée par le tube digestif, et cette absorption est presque complète (90 %). La prise concomitante de nourriture n'empêche pas l'absorption de la clindamycine, qui est le produit de l'hydrolyse du chlorhydrate de palmitate de clindamycine.

Métabolisme

Le chlorhydrate de palmitate de clindamycine est rapidement hydrolysé en clindamycine dans le tube digestif. 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.

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 largement dans les liquides et les tissus de l'organisme. On a mesuré les concentrations de clindamycine dans divers tissus chez des adultes ayant subi une intervention chirurgicale (tableau 4).

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

TABLEAU 4

Type d'échantillon	N ^{bre} d'échantillons	Concentration sérique moyenne (mcg/mL)	Concentration moyenne dans le liquide (mcg/mL)	Concentration moyenne dans le tissu (mcg/mL)
Liquide pancréatique	4	1,15	45,1	
Bile	19	3,35	52,45	
Vésicule biliaire	16	0,81		4,33
Foie	1	42,35		3,80
Rein	1	1,50		9,07
Os	2	2,44		9,91

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de palmitate de clindamycine, l'élimination de clindamycine libre dans l'urine, durant une période de 24 heures, est de 9 % de la dose administrée, ce

qui est comparable au pourcentage excrété chez les patients traités par du chlorhydrate de clindamycine.

La demi-vie d'élimination moyenne est de 2,4 heures. Après l'administration orale de chlorhydrate de clindamycine, elle augmente, s'établissant à 4,0 heures environ (min.-max. : 3,4-5,1 h) chez les personnes âgées et à 3,2 heures (min.-max. : 2,1 et 4,2 h) chez les jeunes adultes.

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 normale (corrigée selon l'âge) après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse.

Enfants : L'étude des concentrations sériques de clindamycine chez des enfants pesant entre 23 et 45 kg à qui on a administré 2, 3 et 4 mg/kg de chlorhydrate de palmitate de clindamycine toutes les 6 heures (8, 12 ou 16 mg/kg/jour) révèle des concentrations sériques moyennes de 1,24, 2,25 et 2,44 mcg/mL respectivement, 1 heure après la première dose (concentrations maximales observées durant cette étude). On n'a noté aucun signe d'accumulation du médicament. À la cinquième dose, la concentration sérique à 6 heures avait atteint l'équilibre, indiquant qu'après cette période, les concentrations sériques maximales seraient à peu près ce qu'elles étaient au jour 4, soit 0,72, 1,23 et 1,45 mcg/mL avec les doses de 8, 12 ou 16 mg/kg/jour respectivement. Les concentrations sériques étaient uniformes et prévisibles d'un enfant à un autre et au fil des doses.

La demi-vie biologique de la clindamycine après l'administration de doses de chlorhydrate de palmitate de clindamycine est d'environ 2 heures chez l'enfant.

Des études portant sur l'administration de doses multiples à des nouveau-nés et à des nourrissons âgés de 6 mois ou moins ont montré que le médicament ne s'accumule pas dans le sérum et qu'il est excrété rapidement. On a noté chez 2 enfants sur 5 des concentrations sériques plus élevées, mais on ignore la portée de cette observation.

Enfants obèses de 2 à moins de 18 ans et adultes obèses de 18 à 20 ans : Une analyse des données pharmacocinétiques concernant des enfants obèses âgés de 2 à moins de 18 ans et des adultes obèses âgés de 18 à 20 ans a montré que les valeurs de la clairance et du volume de distribution de la clindamycine normalisées en fonction du poids corporel total sont comparables, qu'il y ait ou non présence d'obésité.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant la reconstitution, conserver les granules à une température ambiante stable (entre 20 et 25 °C).

Ne pas garder la solution reconstituée au réfrigérateur, car à basse température, la solution peut épaissir et être difficile à verser.

La solution reconstituée reste stable pendant 14 jours à la température ambiante.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation.

ribosomales. Les macrolides pourraient induire une résistance à la clindamycine au sein d'isolats bactériens résistants aux macrolides. On peut vérifier la présence de résistance inductible par la méthode des disques ou par microdilution en bouillon. La modification de l'antibiotique et l'efflux actif sont des mécanismes de résistance moins fréquents. La résistance croisée entre la clindamycine et la lincomycine est complète. Comme c'est le cas avec bon nombre d'antibiotiques, l'incidence de résistance varie d'une espèce bactérienne et d'une région à l'autre. La résistance à la clindamycine est plus fréquente chez les isolats de staphylocoques résistants à la méthicilline et les isolats de pneumocoques résistants à la pénicilline que chez les microorganismes qui sont sensibles à ces agents.

Valeurs critiques

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

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

Afin d'évaluer l'importance de l'activité antibiotique in vitro contre diverses espèces bactériennes, il faut comparer la CMI de l'organisme à des critères définis d'interprétation de la sensibilité pour l'antibiotique. Le **tableau 5** présente les critères de CMI actuellement établis pour la clindamycine.

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

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

Tableau 5. Critères d'interprétation de la sensibilité à la clindamycine (CLSI)

Agent pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques ^a		
	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 ^b	≤ 2	4	≥ 8	s.o.	s.o.	s.o.

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

^a Disque contenant 2 microgrammes de clindamycine

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

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

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

Les résultats des épreuves de sensibilité normalisées doivent être validés à l'aide de souches de référence pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du matériel et des réactifs employés durant l'évaluation, ainsi que de la qualité des techniques utilisées pour l'analyse. La poudre de clindamycine de référence doit donner les valeurs de CMI énumérées dans le tableau 6. Pour la technique de diffusion avec un disque imprégné de 2 mcg de clindamycine, les laboratoires doivent se servir des critères précisés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Valeurs acceptables (CLSI) du point de vue du contrôle de la qualité pour la clindamycine devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité

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

s.o. : sans objet

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

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

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

Tableau 7 : Critères d'interprétation (EUCAST) de la sensibilité à la clindamycine

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

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

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

Tableau 8 : Valeurs acceptables (EUCAST) du point de vue du contrôle de la qualité pour la clindamycine devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité

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

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

La sensibilité in vitro des isolats cliniques à la clindamycine est présentée dans les tableaux suivants : le **tableau 9** pour les bactéries aérobies Gram⁺, le **tableau 10** pour les bactéries aérobies Gram⁻, le **tableau 11** pour les bactéries anaérobies Gram⁺, le **tableau 12** pour les bactéries anaérobies Gram⁻ et le **tableau 13** pour les espèces de *Chlamydia* et de *Mycoplasma*.

Tableau 9 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram⁺^a			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	CMI₉₀^d
<i>Bacillus cereus</i>	46	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriæ</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 agalactiæ</i>	59	≤ 0,06 - 0,50	0,15
<i>Streptococcus bovis</i>	22	0,04	0,04
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline)	660	0,03 - 0,25	0,23
<i>Streptococcus pyogenes</i>	141	0,13 - 0,25	0,08
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe B	38	≤ 0,12 - 0,25	0,15
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe C	30	≤ 0,12 - 0,50	0,22
Esp. de <i>Streptococcus</i> , groupe G	34	0,06 - 0,50	0,31
<i>Streptococcus</i> , de type viridans (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 Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

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

Tableau 10 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries aérobies Gram^{-a}			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	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 gonorrhoeæ</i> (non producteur de β-lactamase)	77	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeæ</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 Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

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

Tableau 11 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram⁺^a			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	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 Valeurs de CMI₉₀ signalées, min.-max.

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

Tableau 12 : Activité in vitro de la clindamycine contre les bactéries anaérobies Gram^{-a}			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	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 Valeurs de CMI₉₀ signalées, min. - max.

^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 *Mycoplasma* (voir le **tableau 13**). 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 13 : Activité in vitro de la clindamycine contre les espèces de <i>Chlamydia</i> et les espèces de <i>Mycoplasma</i>^a			
Microorganisme	N^b	CMI₉₀^c min. - max.	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 Valeurs de CMI₉₀ signalées, min.-max.

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

L'apparition d'une résistance à la clindamycine chez les staphylocoques est lente et graduelle 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Chez l'humain : Études de tolérance particulières

On a effectué 2 études à doses multiples chez des enfants et 1 chez des adultes.

On a administré à 52 enfants 17 doses de chlorhydrate de palmitate de clindamycine, comme suit :

Poids (ou âge)	N ^{bre} d'enfants	Posologie (mg/kg/jour)
Groupe 1 : de 23 à 45 kg	11	8
Groupe 2 : de 23 à 45 kg	11	12
Groupe 3 : de 23 à 45 kg	10	16
Groupe 4 : de 14 à 23 kg	13	8
Groupe 5 : de 6 mois à 2 ans	7	8

On a déterminé les concentrations sériques de l'antibiotique et évalué tous les paramètres biologiques. Aucun signe clinique ou biologique ne permet de penser que la série de 17 doses du médicament à la posologie recommandée (de 8 à 16 mg/kg/jour) ait eu des effets toxiques sur l'hématopoïèse, les reins, le foie ou le système nerveux central.

Treize nourrissons de moins de 6 mois souffrant d'infections variées ont été traités au moyen de doses allant de 12 à 16 mg/kg/jour. Chez un nourrisson atteint du syndrome de Down et souffrant d'une infection des voies respiratoires supérieures et d'une infection urinaire, l'ALAT est passée de 90 à 150 unités et la bilirubine sérique, de 0,2 à 1,8 mg/mL.

On a procédé avec 210 hommes à une étude de tolérance aux doses multiples, d'une durée de 21 jours. Les doses ont été administrées comme suit :

Groupe I	52 hommes	300 mg	(20 mL)	toutes les 8 heures
Groupe II	54 hommes	20 mL	placebo	toutes les 8 heures
Groupe III	53 hommes	600 mg	(40 mL)	toutes les 8 heures
Groupe IV	51 hommes	40 mL	placebo	toutes les 8 heures

On a analysé tous les paramètres biologiques sans déceler aucun signe d'effet toxique du chlorhydrate de palmitate de clindamycine sur l'hématopoïèse, les reins ou le foie.

Toxicologie générale :

Chez l'animal

Le tableau 14 ci-dessous donne les résultats des études de toxicité aiguë effectuées sur des animaux de laboratoire.

TABLEAU 14

Espèce	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris adulte	i.p.	> 2500
Rat adulte	orale	> 5000
Rat adulte	i.p.	> 2500
Rat adulte	s.-c.	> 2000
Rat nouveau-né	s.-c.	> 1250

On a procédé aux études de toxicité subaiguë et chronique suivantes :

Tolérance orale chez le rat (7 jours)

On n'a pas noté de réaction toxique attribuable au médicament, à part une certaine augmentation du poids chez les femelles, après l'administration d'une dose de 1000 mg/kg à des rats.

Tolérance orale chez le chien (7 jours)

On a administré une dose de 600 mg/kg. La formule leucocytaire a fluctué quelque peu durant la période précédant l'épreuve et durant le traitement. On a noté une diminution relative du nombre de polynucléaires neutrophiles. La phosphatase alcaline était élevée après le traitement chez 2 chiens sur 3, mais on n'a décelé aucun effet morphologique du médicament dans le foie.

Toxicité orale chronique chez le rat (6 mois)

On a administré des doses de 100, de 300 et de 600 mg/kg de chlorhydrate de palmitate de clindamycine à des groupes de 20 rats, tous les jours pendant 6 mois. Les données obtenues après

2 mois étaient normales, de même que celles obtenues à la fin de la période de 6 mois, qui n'ont montré aucun effet attribuable au médicament. Le poids des femelles du groupe traité était supérieur à celui des femelles du groupe témoin.

Toxicité orale chronique chez le chien (6 mois)

On a administré des doses de 0, de 30, de 100 et de 300 mg/kg de chlorhydrate de palmitate de clindamycine à des chiens, tous les jours pendant 6 mois. Le médicament a été bien toléré aux doses précitées. Le taux de phosphatase alcaline était plus élevé chez 3 chiens (2 témoins et 1 ayant reçu 300 mg/kg), mais on n'a remarqué aucune autre anomalie.

Cancérogénicité :

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

Génotoxicité :

Les épreuves de génotoxicité comprenaient le test du micronoyau chez le rat et le test d'Ames de réversion de mutation chez *Salmonella*. Les résultats de ces 2 épreuves ont été négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Reproduction et tératologie chez le rat et le lapin

Des doses de 300 et de 600 mg/kg/jour de chlorhydrate de palmitate de clindamycine administrées à des rates du 6^e jour au 15^e jour de leur gestation n'ont produit aucun effet tératogène. La performance de reproduction des rates traitées est demeurée comparable à celle des rates témoins.

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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr GRANULES AROMATISÉS DALACIN^{MD} C

(Chlorhydrate de palmitate de clindamycine pour solution orale, USP)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS** sont disponibles.

Les antibiotiques comme DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS 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 DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.

Pourquoi utilise-t-on DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS?

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

Comment DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS agit-il?

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS empêche les germes (bactéries) responsables de votre infection de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de palmitate de clindamycine.

Ingrédients non médicinaux : arôme artificiel de cerise, hydroxybenzoate d'éthyle, Pluronic F68, polyméthylsiloxane et sucrose (après reconstitution avec 75 mL d'eau, 5 mL de solution contiennent environ 1837 mg de sucrose). Calories : 25,1 kJ (6 kcal)/5 mL. Traces de sodium. Sans gluten.

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution orale (flacon de 100 mL) : 75 mg de clindamycine/5 mL après reconstitution.

N'utilisez pas DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de troubles intestinaux, comme :
 - la colite (inflammation du gros intestin);
 - une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous souffrez de diarrhée ou avez des problèmes de diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques;
- vous avez des troubles de l'estomac ou des intestins (p. ex., maladie des intestins, colite);
- vous avez des problèmes de reins ou de foie;
- vous présentez un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et prenez de la primaquine; vous devrez subir des analyses sanguines systématiques pendant que vous prenez DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car la clindamycine est absorbée par le fœtus humain;
- vous allaitez ou prévoyez le faire durant votre traitement.

Autres mises en garde

Ce médicament contient du sucre. Il est donc important de maintenir une bonne hygiène buccale, en vous brossant les dents avec un dentifrice 2 fois par jour.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter pendant que vous prenez DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS, parlez-en à votre médecin. DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS sera absorbé par votre bébé par le biais du lait maternel. Votre médecin décidera si vous devez prendre ce médicament pendant l'allaitement. Si votre médecin vous a dit que vous pouviez prendre DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS pendant l'allaitement, surveillez votre bébé pour déceler des effets secondaires possibles comme : diarrhée, infection buccale (muguet : lésions blanches dans la bouche du bébé), érythème fessier ou sang dans ses selles. Si votre bébé présente n'importe quel signe, parlez-en à votre médecin et à celui de votre bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS :

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

Informez votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments topiques (appliqués sur la peau) ou par voie orale, y compris des agents de blocage de la transmission neuromusculaire.

Comment DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS s'administre-t-il?

Prenez ce médicament (ou administrez-le à votre enfant) comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle

Traitement des infections

Posologie chez les enfants (âgés de plus de 1 mois)

La dose quotidienne à administrer est déterminée en fonction du poids et de la gravité de l'infection. La dose quotidienne totale sera fractionnée en plusieurs doses qu'il faudra administrer à l'enfant toutes les 6 ou 8 heures.

Vous ou votre enfant devez continuer à prendre ce médicament pendant toute la durée du traitement, même si votre état s'améliore au bout de quelques jours.

Prévention des infections (patients devant subir une intervention chirurgicale)

Posologie chez les adultes

300 mg par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 150 mg 6 heures après la première dose.

Posologie chez les enfants (âgés de plus de 1 mois)

10 mg par kg par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 5 mg par kg 6 heures après la première dose.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié de prendre une dose de DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, afin que la quantité de médicament dans votre sang demeure constante. Cela dit, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS?

Lorsque vous prenez ou recevez DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS peut causer des effets secondaires, notamment :

- rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- nausées (mal de cœur), vomissements, diarrhée, douleur à l'estomac;
- mal de gorge, ulcères de la gorge;

- faible nombre de globules rouges (anémie) accompagné de symptômes comme des bleus ou des saignements;
- faible nombre de globules blancs (neutropénie), ce qui peut entraîner d'autres infections;
- infection vaginale ou vaginite (inflammation du vagin).

Communiquez immédiatement avec votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez une réaction allergique sévère accompagnée de symptômes comme :
 - une enflure des lèvres, de la gorge, du visage ou des paupières;
 - de la difficulté à respirer;
 - une éruption cutanée, des démangeaisons, des ampoules ou de la peau qui pèle.
- Vous êtes atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation du gros intestin) accompagnée de symptômes comme :
 - une diarrhée (liquide ou contenant du sang) sévère ou persistante, associée ou non à :
 - des douleurs abdominales;
 - des nausées;
 - de la fièvre;
 - des vomissements.

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

- Vous avez des problèmes de foie accompagnés de symptômes comme :
 - une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux;
 - des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes de foie s'accompagnant de symptômes comme le jaunissement de la peau ou des yeux, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements		√	√
FRÉQUENT			
Diarrhée		√	
Éruption cutanée		√	
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes sévères aux reins) : confusion; fatigue; enflure; urine moins abondante ou absence d'urine; essoufflement; douleur à la poitrine, convulsions, coma			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Démangeaisons	√		
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique grave (hypersensibilité) s'accompagnant de symptômes comme une enflure des yeux, de la bouche et de la gorge, de la difficulté à respirer, des ampoules ou de la peau qui pèle, une éruption cutanée ou des démangeaisons			√
Infection par <i>Clostridium difficile</i> (inflammation du gros intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée sévère ou persistante, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Avant la reconstitution, conserver à une température ambiante contrôlée (20 à 25 °C).

Ne pas garder la solution reconstituée au réfrigérateur, car à basse température, la solution peut épaissir et être difficile à verser.

La solution reconstituée reste stable pendant 14 jours à la température ambiante.

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

Pour en savoir plus sur DALACIN C EN GRANULES AROMATISÉS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 10 janvier 2022