

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**TEVA-CLINDAMYCIN

Capsules de chlorhydrate de clindamycine USP

150 mg et 300 mg de clindamycine

### ANTIBIOTIQUE

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 14 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 243448

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	15
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
MICROBIOLOGIE.....	18
TOXICOLOGIE.....	25
RÉFÉRENCES.....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>31</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-CLINDAMYCIN  
Capsules de chlorhydrate de clindamycine USP

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Capsules à 150 mg et à 300 mg de clindamycine	Amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et talc, dans une enveloppe de gélatine dure.  L'enveloppe des capsules contient les excipients suivants : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de silice et dioxyde de titane. L'enveloppe des capsules de 150 mg contient les colorants suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 33 et AD&C rouge n° 40, et celle des capsules de 300 mg contient du AD&C bleu n° 1.

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

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

TEVA-CLINDAMYCIN est aussi indiqué dans le traitement des infections graves dues aux germes aérobie à Gram positif sensibles (staphylocoques, y compris les staphylocoques sécréteurs de pénicillinase, les streptocoques et les pneumocoques), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme est résistant aux autres antibiotiques.

TEVA-CLINDAMYCIN est indiqué dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* qui survient chez les patients sidéens. On peut utiliser une association de clindamycine et de primaquine lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou ne répond pas au traitement habituel.

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

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

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

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

**Enfants (âgés de plus de 1 mois) :**

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

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de TEVA-CLINDAMYCIN et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser TEVA-CLINDAMYCIN 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.

## CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la clindamycine ou à la lincomycine ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience clinique, l'emploi de TEVA-CLINDAMYCIN est contre-indiqué chez les nouveau-nés (nourrissons de moins de 30 jours). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ( G6PD), l'association de clindamycine et de primaquine peut entraîner des réactions hémolytiques. Au cours d'un traitement avec la primaquine, il faut effectuer régulièrement des épreuves sanguines en vue de déceler toute toxicité hématologique éventuelle. Il faut également consulter la monographie de la primaquine pour connaître les autres groupes pouvant être exposés à un risque de réactions hématologiques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En présence de réactions hématologiques graves, il faut envisager une réduction de la posologie de la primaquine et/ou des capsules de TEVA-CLINDAMYCIN, ou des deux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

TEVA-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) doit être prescrit avec prudence aux personnes atopiques.

Comme TEVA-CLINDAMYCIN ne se diffuse pas bien dans le liquide céphalorachidien, il ne doit pas être utilisé pour le traitement de la méningite.

Les antibiotiques provoquent parfois une prolifération de germes insensibles à leur action, notamment des levures. En présence d'une surinfection, on doit prendre les mesures appropriées dictées par l'état clinique.

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

### **Appareil digestif**

Le chlorhydrate de clindamycine doit être prescrit avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier de colite, d'entéropathie inflammatoire (comprenant l'entérite régionale et la colite ulcéreuse), ou qui ont des antécédents de colite associée à l'emploi d'antibiotiques (y compris la colite pseudomembraneuse).

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

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont la clindamycine. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés qui sont survenus plus de 2 mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*.

Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Une prolongation de la demi-vie de la clindamycine a été observée chez les patients souffrant d'hépatopathie modérée ou grave, mais on présume, d'après les données des études, que si le médicament est administré aux 8 heures, il ne devrait pas y avoir accumulation de clindamycine, sinon rarement. On ne considère donc généralement pas comme nécessaire de réduire la posologie dans les cas d'affection hépatique. On recommande de mesurer périodiquement les taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement des patients souffrant d'hépatopathie grave.

### **Système immunitaire**

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été signalées chez des patients sous clindamycine, notamment des réactions anaphylactoïdes, des réactions cutanées graves comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité) ainsi que des réactions dermatologiques, comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée. En cas de réaction d'hypersensibilité, il faut interrompre immédiatement l'administration de TEVA-CLINDAMYCIN et amorcer sur-le-champ un traitement d'urgence approprié (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction rénale**

Il se peut qu'il ne soit pas nécessaire d'ajuster la dose de chlorhydrate de clindamycine chez les patients souffrant de néphropathie. La demi-vie sérique de la clindamycine n'augmente que légèrement chez les patients présentant une réduction marquée de la fonction rénale.

### **Sensibilité/résistance**

#### **Émergence de bactéries résistantes aux médicaments**

Prescrire de la clindamycine à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

#### *Populations particulières*

#### **Femmes enceintes**

Comme aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte, l'innocuité du médicament durant la grossesse n'a pas été établie.

La clindamycine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité et seulement si les avantages prévus pour la mère surpassent les risques pour le fœtus.

La clindamycine traverse le placenta chez l'être humain. Après l'administration de doses multiples du médicament, la concentration de clindamycine dans le liquide amniotique équivaut à environ 30 % de la concentration plasmatique de clindamycine chez la mère. La clindamycine se distribue abondamment dans les tissus du fœtus; le foie est l'organe où les concentrations sont les plus élevées.

Sauf lorsque celles-ci étaient toxiques pour la mère, l'administration de doses orales ou sous-cutanées de 20 à 600 mg/kg/jour de clindamycine n'a entraîné aucun signe d'altération de la fécondité ou d'effet délétère chez le fœtus lors d'études sur la reproduction menées chez le rat et la souris. Chez une (1) souche de souris, des cas de fente palatine ont été observés chez les fœtus traités; comme cet effet ne s'est pas manifesté chez les autres souches de souris ou chez d'autres espèces animales, il se pourrait bien qu'il s'agisse là d'un effet spécifique d'une souche donnée. Sauf dans le cas de doses toxiques pour la mère, l'administration orale ou sous-cutanée de clindamycine n'a entraîné aucun signe d'altération de la fécondité ou d'effet délétère chez le fœtus lors d'études sur la toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin. Les effets observés dans les études sur la reproduction menées chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain.

### **Femmes qui allaitent**

On a signalé que la clindamycine était présente dans le lait maternel humain à 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 la clindamycine est administrée 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 en regard de la nécessité clinique d'administrer la clindamycine à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson, qu'ils soient imputables à la clindamycine ou à l'affection sous-jacente de la mère.

### **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 déceler tout signe de diarrhée.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

En cas de traitement concomitant par la primaquine, il est recommandé d'effectuer des examens hématologiques systématiques pour déceler toute toxicité hématologique.

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

Comme pour tout antibiotique, il faut effectuer des antibiogrammes au cours du traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

La fréquence des effets indésirables des trois préparations de clindamycine (capsules, granules pour solution orale et clindamycine injectable) repose sur les données cliniques provenant de la soumission originale du médicament et sur le nombre total de patients ayant participé aux essais cliniques (N = 1787).

Le tableau 1 présente les effets indésirables considérés comme ayant un lien de causalité avec le médicament et qui ont été observés chez  $\geq 1$  % des patients. Ils sont présentés conformément au système de classification MedDRA.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patients sous clindamycine dans les essais cliniques originaux**

<b>Effet indésirable</b>	<b>clindamycine N<sup>bre</sup> total = 1787<sup>1</sup> n (%)</b>
<b>Système / Terme privilégié</b>	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Diarrhée	26 (1,45)
<b>Examens</b>	
Anomalies des épreuves de la fonction hépatique	66 (3,7)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Éruption maculopapuleuse	21 (1,18)

<sup>1</sup> Capsules de chlorhydrate de clindamycine : N = 851; granules de clindamycine pour solution orale : N = 340; phosphate de clindamycine injectable : N = 596.

**Peu fréquents, les effets indésirables ci-dessous sont considérés comme ayant un lien de causalité avec le médicament et ont été observés chez  $< 1$  % des patients.**

*Trouble des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Éosinophilie*

*Troubles gastro-intestinaux : Nausées, douleur abdominale, vomissements.*

*Troubles généraux et problème au point d'administration : Irritation locale, douleur et formation d'abcès ont été observées avec l'injection IM.*

*Troubles du système nerveux : Dysgueusie.*

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Urticaire, érythème polymorphe, prurit.*

#### **Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets secondaires additionnels ci-après, signalés après la commercialisation du chlorhydrate de clindamycine, l'ont été en raison d'une association temporelle avec l'administration du

médicament. Toutefois, comme ils ont été déclarés de façon spontanée par un nombre indéterminé de patients, on ne peut en estimer la fréquence.

*Trouble des systèmes hématopoïétique et lymphatique* : Agranulocytose, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie. Dans des études portant sur l'association de la clindamycine et de la primaquine, on a observé des toxicités hématologiques graves comme une neutropénie ou une anémie au stade III ou IV, une numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/L$  ou un taux de méthémoglobine de 15 % ou plus.

*Troubles cardiaques* : Des cas d'arrêt cardiorespiratoire et d'hypotension ont été observés par suite d'une administration intraveineuse rapide.

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

*Troubles généraux et problème au point d'administration* : Irritation au point d'injection et thrombophlébite. Il est possible de réduire ces réactions en pratiquant une injection IM profonde et en évitant l'installation de cathéters à demeure.

*Troubles hépatobiliaires* : Ictère.

*Troubles immunitaires* : 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 musculosquelettiques* : Polyarthrite.

*Troubles rénaux et urinaires* : Dysfonctionnement rénal, dont témoignent une azotémie, une oligurie et/ou une protéinurie.

*Trouble de la peau et des tissus sous-cutanés* : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, dermatite bulleuse, dermatite vésicobulleuse, éruption morbilliforme, infection vaginale, vaginite, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), œdème angioneurotique.

*Troubles vasculaires* : Des cas de thrombophlébite ont été observés par suite d'une administration intraveineuse rapide.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

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

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

Dans une étude sur l'association clindamycine-primaquine, on a observé une toxicité hématologique importante; cela dit, on ignore si la clindamycine a contribué ou non à ces effets toxiques, et le cas échéant, dans quelle mesure (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 2 : Interactions médicamenteuses 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> .	
Érythromycine	T	Un antagonisme a été observé <i>in vitro</i> 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 deux médicaments en concomitance.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 rifampicine	ÉC et Étude clinique	La rifampicine semble abaisser considérablement la concentration sérique de la clindamycine.	Il faut surveiller étroitement la concentration sérique et l'efficacité de la clindamycine. La clindamycine ne devrait pas exercer d'effet cliniquement notable sur la concentration de rifampicine.

Légende : ÉC = étude de cas; T = théorique.

### Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### Interactions médicament-herbe 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.

### Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Il se peut qu'il ne soit pas nécessaire d'ajuster la dose de clindamycine chez les patients souffrant de néphropathie. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, ni chez les sujets âgés dont la fonction hépatique et la fonction rénale (corrigée selon l'âge) sont normales.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

**Adultes :** 150 mg toutes les 6 heures.  
**Infections modérément graves :** 300 mg toutes les 6 heures.  
**Infections graves :** 450 mg toutes les 6 heures.

### Enfants (âgés de plus de 1 mois) et capables d'avaler les capsules) :

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

- 8 à 16 mg/kg/jour (4 à 8 mg/lb/jour) fractionnés en 3 ou 4 prises égales.
- 16 à 20 mg/kg/jour (8 à 10 mg/lb/jour) fractionnés en 3 ou 4 prises égales.

Les capsules TEVA-CLINDAMYCIN ne conviennent pas aux enfants qui ne peuvent les avaler toutes entières. Comme les capsules ne permettent pas d'obtenir des doses exactes en mg/kg, il

pourrait être nécessaire, dans certains cas, d'utiliser les granules de clindamycine pour solution orale.

### **Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les sidéens**

Administer une dose orale de 300 à 450 mg de TEVA-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) toutes les 6 heures en association avec une dose de 15 à 30 mg de primaquine pendant 21 jours. En présence de réactions hématologiques graves, il faut envisager une réduction de la posologie de la primaquine ou des capsules de TEVA-CLINDAMYCIN, ou des deux.

### **Prévention de l'endocardite**

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

**Enfants :** 10 mg/kg (sans dépasser la posologie pour adultes) par voie orale 1 heure avant le début de l'intervention, suivie d'une dose de 5 mg/kg 6 heures après la dose initiale.

Remarque : En présence d'infections à streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de fièvre rhumatismale ou de glomérulonéphrite.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser son oubli.

### **Administration**

Les capsules TEVA-CLINDAMYCIN peuvent être prises pendant les repas, car les aliments n'altèrent que très peu l'absorption du médicament.

Pour éviter le risque d'une irritation de l'œsophage, on doit prendre les capsules TEVA-CLINDAMYCIN avec un grand verre d'eau.

### **SURDOSAGE**

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

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé, il faut s'attendre, le cas échéant, à la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Au cours des essais cliniques, un enfant de 3 ans, à qui on avait administré une dose de 100 mg/kg de chlorhydrate de clindamycine pendant 5 jours, a eu des douleurs abdominales légères et de la diarrhée. Par contre, on n'a observé aucun effet secondaire chez un garçon de 13 ans ayant reçu une dose de 75 mg/kg pendant 5 jours. Dans ces deux cas, les épreuves de laboratoires sont demeurées normales.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéales ne sont pas efficaces pour débarrasser le sang du composé. On ne connaît aucun antidote spécifique.

La demi-vie biologique moyenne de la clindamycine est de 2,4 heures.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

Le mode d'action de la clindamycine en association avec la primaquine contre *Pneumocystis jiroveci* n'est pas connu.

### Pharmacodynamie

(Voir MICROBIOLOGIE)

### Pharmacocinétique

#### Absorption

Chez l'humain, la clindamycine est rapidement et presque complètement (90 %) absorbée par le tractus gastro-intestinal et les taux sériques de pointe sont atteints en 45 minutes environ. Après l'administration d'une dose unique de 150 mg chez l'adulte, le taux sérique de pointe est en moyenne de 2,74 mcg/mL. Six heures après l'administration d'une dose de 150 mg, on a noté des taux moyens thérapeutiquement efficaces de 0,73 mcg/mL.

La prise d'aliments n'affecte pas sensiblement l'absorption de la clindamycine.

L'administration d'une dose orale unique de 250 mg de clindamycine à un patient à jeun a produit un taux sérique de pointe de 3,1 mcg/mL après 45 minutes, alors que ce taux était de 2,4 mcg/mL lorsque la même dose était administrée avec des aliments. On a obtenu un taux de pointe de 2,8 mcg/mL lorsque la dose de 250 mg était administrée 1 heure après la prise d'aliments, mais ce taux n'a été atteint que 2 heures après l'administration du médicament. L'administration d'une dose de 250 mg à un patient à jeun, alimenté 1 heure après la prise du médicament, a produit un taux sérique de pointe de 3,1 mcg/mL après 12 heures.

#### Distribution

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

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

La clindamycine se répartit largement dans les liquides et les tissus de l'organisme. Les concentrations sériques maximales sont rapidement atteintes, comme il a été mentionné plus haut. On a déterminé les concentrations de la clindamycine dans divers tissus prélevés chez des adultes subissant une intervention chirurgicale (Tableau 3).

La clindamycine ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, même en cas d'inflammation des méninges.

**Tableau 3**

Échantillon	Nombre d'échantillons	Concentration sérique moyenne	Concentration moyenne dans le liquide mcg/mL	Concentration dans les tissus mcg/g
Liquide pancréatique (C6-264)	4	1,15	45,1	
Bile (C6-264)	19	3,35	52,45	
Vésicule biliaire (C6-264)	16	0,81		4,33
Foie (C6-265)	1	42,35		3,80
Rein (C6-265)	1	1,50		9,07
Os (C4-390)	2	2,44		9,91

### **Biotransformation**

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

### **Excrétion**

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.

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

On a également déterminé le taux d'élimination de la clindamycine dans les fèces. Au cours d'une étude d'une durée de 3 semaines, on a retrouvé en moyenne 283 mcg/g dans les fèces des patients à qui on avait administré un gramme de clindamycine par jour. Les patients qui ont reçu 2 grammes de lincomycine par jour dans des conditions similaires avaient une moyenne de 3980 mcg par gramme de fèces. Après l'administration d'une dose unique de 250 mg de clindamycine, les études ont montré que seulement 2,7 % de la dose est éliminée dans les fèces au cours d'une période de 48 à 96 heures.

### *Populations particulières et états pathologiques*

**Personnes âgées :** Des études de pharmacocinétique sur la clindamycine n'ont pas révélé des différences d'importance clinique entre les sujets jeunes et les sujets plus âgés ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales (corrigées selon l'âge) après l'administration du produit par voie orale ou intraveineuse.

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

#### ***Température :***

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C.

#### ***Autre mesure :***

Conserver en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les capsules TEVA-CLINDAMYCIN sont préparées de façon à renfermer une quantité de chlorhydrate de clindamycine équivalant à 150 mg ou 300 mg de clindamycine base. Les excipients suivants entrent dans la fabrication des capsules TEVA-CLINDAMYCIN : amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et talc, dans une enveloppe de gélatine dure. L'enveloppe des capsules contient les excipients suivants : dioxyde de silice, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe des capsules de 150 mg contient les colorants suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 33 et AD&C rouge n° 40. L'enveloppe des capsules de 300 mg contient du AD&C bleu n° 1.

TEVA-CLINDAMYCIN (chlorhydrate de clindamycine) est offert dans les présentations suivantes :

Capsules à 150 mg : Une capsule de gélatine dure opaque, dont le corps mauve et la coiffe marron portent respectivement les marques 150 et N imprimées à l'encre blanche, contient l'équivalent de 150 mg de clindamycine libre sous forme de chlorhydrate.

Capsules à 300 mg : Une capsule de gélatine dure opaque, dont le corps et la coiffe bleu pâle portent respectivement les marques 300 et N imprimées à l'encre blanche, contient l'équivalent de 300 mg de clindamycine libre sous forme de chlorhydrate.

Offert en flacons de 100 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

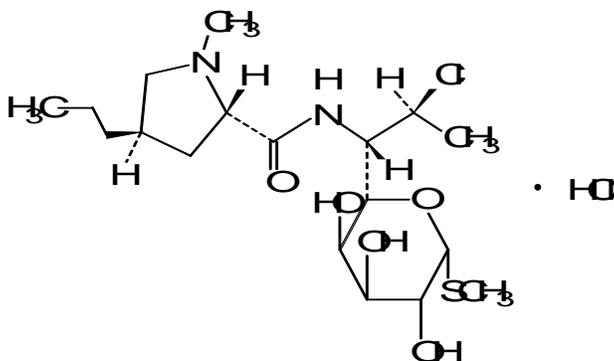
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de clindamycine USP

Dénomination chimique : 1. Chlorhydrate de (2S-trans)-Méthyl-7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[[[(1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl)carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside  
2. Monochlorhydrate de 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-(1-méthyl-trans-4-propyl-L-pyrrolidine-2-carboxamido)-1-thio-L-threo- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside de méthyle

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5SC \cdot HCl$  (anhydre) /

Poids moléculaire : 461,45 (anhydre) 479,47 (monohydraté)

Description : Le chlorhydrate de clindamycine, une poudre cristalline hygroscopique blanche ou blanchâtre, est complètement soluble dans l'eau, le diméthylformamide et le méthanol, soluble dans l'alcool et quasi insoluble dans l'acétone. Le chlorhydrate de clindamycine a un pH de 4,4, un pKa de 7,6, un coefficient de partage de 185 et un point de fusion de 141 °C à 143 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

On a mené une étude croisée de biodisponibilité à répartition aléatoire, à l'insu et à dose unique avec inversion de traitement visant à comparer la vitesse et le degré d'absorption et à déterminer la bioéquivalence de capsules de TEVA-CLINDAMYCIN à 300 mg et de Dalacin<sup>®</sup> C à 300 mg chez des sujets à jeun. Les indices pharmacocinétiques obtenus pour les deux formules de clindamycine sont indiqués au tableau ci-dessous :

**Tableau 4**

	<b>TEVA- CLINDAMYCIN (1 × 300 mg)</b>	<b>Dalacin<sup>®</sup> C** (1 × 300 mg)</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	11143,8 12394,3 (44)	11319,5 12733,9 (50)	98
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	11695,7 13086,2 (46)	11879,7 13367,0 (49)	98
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3203,2 3425,6 (38)	3052,1 3257,0 (36)	105
t <sub>max</sub> * (h)	0,86 (49)	0,89 (40)	--
t <sub>1/2</sub> * (h)	5,29*** (109)	2,89 (48)	--

\* Les paramètres t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont des moyennes arithmétiques (écart type).

\*\* Dalacin<sup>®</sup> C est commercialisé par UpJohn Canada, Scarborough, ON, Canada, actuellement commercialisé par Pfizer Canada ULC.

\*\*\* Pour le calcul de la phase d'élimination, on a fait une sélection manuelle du début et de la fin du Kel pour le sujet n° 10 avec le traitement A (Teva Canada Limitée), résultant en une valeur t<sub>1/2</sub> de 24,33 heures pour ce sujet. Étant donné que la valeur t<sub>1/2</sub> pour le sujet n° 10 fausse la valeur moyenne de t<sub>1/2</sub> pour le traitement A (Teva Canada Limitée), les résultats obtenus sont plus élevés que ceux obtenus en moyenne avec ce traitement.

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Trois études importantes portant sur la tolérance de doses multiples ont été menées chez des volontaires sains.

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

Un deuxième groupe de 150 volontaires a été traité de manière semblable et les résultats de leurs épreuves de laboratoire étaient essentiellement normaux. Des audiogrammes ont été enregistrés avant et pendant l'étude, ainsi que jusqu'à 90 jours après le traitement. Aucune modification due au médicament n'a été observée.

Un troisième groupe de 172 volontaires a été évalué dans une étude comparative comprenant l'administration de 500 mg 4 f.p.j. de lincomycine, 250 mg 4 f.p.j. d'ampicilline, 150 mg 4 f.p.j. de clindamycine ou d'un placebo. Durant la première semaine de traitement, les sujets ayant reçu de l'ampicilline ont présenté une incidence maximale de diarrhée d'intensité modérée légèrement supérieure à celles des sujets ayant reçu la lincomycine et supérieure à celle des sujets ayant reçu la clindamycine. Durant les deuxième et troisième semaines, cette intensité a diminué au niveau de celle des patients avec placebo, voire plus bas. Entre-temps, l'incidence de diarrhée dans les groupes recevant la lincomycine et la clindamycine est demeurée légèrement au-dessus de celle du groupe recevant le placebo les deuxième et troisième semaines. Des éruptions cutanées sont apparues chez un patient prenant la lincomycine et chez un deuxième, qui recevait de la clindamycine. Aucun résultat anormal des épreuves de laboratoire associé au médicament n'a été signalé.

On a mesuré les taux de cholinestérases et de pseudo-cholinestérases chez cinq volontaires avant et après un traitement par 500 mg 4 f.p.j. de clindamycine pendant 10 jours. Aucune anomalie n'a été notée.

## MICROBIOLOGIE

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

### Résistance

La résistance à la clindamycine est le plus souvent due à une modification de la cible, par mutation de l'ARNr ou méthylation de nucléotides spécifiques dans l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale

50S. *In vitro*, ces altérations peuvent se traduire par une résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLSB). La résistance est parfois imputable à une altération des protéines ribosomales. Les macrolides pourraient induire une résistance à la clindamycine au sein d'isolats bactériens résistants aux macrolides. On peut vérifier la présence de résistance inductible par la méthode des disques ou par microdilution en bouillon. La modification de l'antibiotique et l'efflux actif sont des mécanismes de résistance moins fréquents.

La résistance croisée entre la clindamycine et la lincomycine est complète. Comme c'est le cas avec bon nombre d'antibiotiques, 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 graves. 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 grave ou d'échec de l'antibiothérapie.

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

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

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

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

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

Microorganisme	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Espèces de <i>Staphylococcus</i>	≤ 0,5	1 – 2	≥ 4	≥ 21	15 – 20	≤ 14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> et autres espèces de <i>Streptococcus</i>	≤ 0,25	0.5	≥ 1	≥ 19	16 – 18	≤ 15
Bactéries anaérobies	≤ 2	4	≥ 8	s. o.	s. o.	s. o.

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

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

<sup>b</sup> 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.

La valeur que nous avons retenue comme mesure la plus descriptive de l'activité de la clindamycine est la CMI<sub>90</sub> rapportée, c'est-à-dire la concentration de clindamycine parvenant à inhiber la croissance de 90 % des bactéries d'un isolat test donné. Dans les cas où les données de plus d'une étude sont résumées, on présente la CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée, calculée pour tenir compte du nombre différent 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 – 2a	s. o.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2 – 8a	s. o.
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06 – 0,25a	s. o.

s. o. : sans objet

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

<sup>a</sup> Les CMI des bactéries anaérobies ont été obtenues par la technique de dilution en

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**

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

<sup>a</sup> Disque contenant 2 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*.

Organisme	N <sup>b</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup> min. - max. <sup>c</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Bacillus cereus</i>	46	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	192	0,1	0,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	218	1 - 8	2,22
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	286	0,12 - 2	0,50
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	57	0,12 - 0,25	0,16
<i>Streptococcus agalactia</i>	59	≤ 0,06-0,50	0,15
<i>Streptococcus bovis</i>	22	0,04	0,04
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline)	660	0,03-0,25	0,23
<i>Streptococcus pyogenes</i>	141	0,13-0,25	0,08
<i>Esp. de Streptococcus, Groupe B</i>	38	≤ 0,12-0,25	0,15
<i>Esp. de Streptococcus, Groupe C</i>	30	≤ 0,12-0,50	0,22
<i>Esp. de Streptococcus, Groupe G</i>	34	0,06-0,50	0,31
<i>Streptococcus</i> , de type <i>Viridans</i> (sensible à la pénicilline)	67	≤ 0,06-1,6	0,53

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N = nombre total d'isolats

<sup>c</sup> Valeurs de CMI<sub>90</sub> signalées, min. - max.

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> pour une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée pour au moins 2 études

Microorganisme	N <sup>b</sup>	CMI <sub>90</sub> min. - max.	CMI <sub>90</sub>
<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

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N = Nombre total d'isolats.

<sup>c</sup> Valeurs de CMI<sub>90</sub> signalées, min. - max.

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> provenant d'une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée si les données proviennent de deux études ou plus.

Microorganisme	N <sup>b</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup> min. - max.	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Actinomyces israelii</i>	46	0,12	0,12
Esp. d' <i>Actinomyces</i>	38	0,50 - 1	0,8
<i>Clostridium botulinum</i>	224	4	4
<i>Clostridium difficile</i>	191	4 - > 256	57,7
<i>Clostridium novyi</i>	18	2	2
<i>Clostridium perfringens</i>	386	0,25 - 8	3,4
<i>Clostridium ramosum</i>	98	4 - 12,5	8,3
Esp. d' <i>Eubacterium</i>	45	0,4 - 2	1,1
Esp. de <i>Lactobacillus</i>	88	0,50 - 1	0,8
<i>Peptostreptococcus anaerobes</i>	283	0,25 - 0,50	0,4
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	268	0,25 - 2	1,5
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	90	2	2
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	87	0,12 - 4	2,9
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	28	0,5	0,5
Coques anaérobies à Gram positif	247	0,5 - 1	0,9
<i>Propionibacterium acnes</i>	267	0,10 - 0,25	0,2
Esp. de <i>Propionibacterium</i>	71	0,12 - 0,20	0,16

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N = Nombre total d'isolats.

<sup>c</sup> Valeurs de CMI<sub>90</sub> signalées, min. - max.

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> provenant d'une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée si les données proviennent de deux études ou plus.

Microorganisme	N <sup>b</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup> min. - max.	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	4284	0,5-8	2,45
<i>Bacteroides fragilis</i>	2002	≤ 0,20-4	2,22
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	224	≤ 0,03-0,50	0,07
Esp. de <i>Bacteroides</i>	141	≤ 0,06-0,50	0,31
<i>Bacteroides bivius</i>	155	≤ 0,03-≤ 0,05	≤ 0,11
<i>Bacteroides disiens</i>	33	≤ 0,03-≤ 0,06	≤ 0,05
Esp. de <i>Fusobacterium</i>	330	≤ 0,10-2	0,85
<i>Mobiluncus mulieris</i>	10	0,06	0,06
<i>Mobiluncus curtisii</i>	12	0,12	0,12
Esp. de <i>Veillonella</i>	38	0,06-0,25	0,20

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N = Nombre total d'isolats.

<sup>c</sup> Valeurs de CMI<sub>90</sub> signalées, min. - max.

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> provenant d'une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée si les données proviennent de deux études ou plus.

La clindamycine s'est montrée active *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis* et les espèces de *Mycoplasma* (voir le **tableau 13**). Pour *Chlamydia trachomatis*, la CMI<sub>90</sub> de la clindamycine est atteinte à 2,3 mcg/mL; l'existence d'une synergie *in vitro* avec la gentamicine a également été montrée.

Microorganisme	N <sup>b</sup>	CMI <sub>90</sub> <sup>c</sup> min. - max.	CMI <sub>90</sub> <sup>d</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	84	0,5-5,9	2,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	106	0,25-0,8	0,58
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9	4	4

<sup>a</sup> L'efficacité clinique n'a pas été établie pour certaines de ces espèces.

<sup>b</sup> N = Nombre total d'isolats.

<sup>c</sup> Valeurs de CMI<sub>90</sub> signalées, min. - max.

<sup>d</sup> CMI<sub>90</sub> provenant d'une seule étude ou CMI<sub>90</sub> moyenne pondérée si les données proviennent de deux études ou plus.

La résistance que développent les staphylocoques à la clindamycine est lente et progressive et non pas rapide ni semblable à celle qu'ils développent à la streptomycine. Comme la lincomycine, la clindamycine participe au phénomène de résistance croisée dissociée avec l'érythromycine. La clindamycine ne présente pas de résistance croisée avec la pénicilline, l'ampicilline, la tétracycline ou la streptomycine. Elle en présente toutefois une avec la lincomycine.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la résistance à la clindamycine, mais celle-ci ne semble pas être causée par une diminution de la fixation du médicament. En général, elle est plutôt due à des modifications (touchant la sous-unité 50S des ribosomes) au sein des

bactéries cibles. La résistance peut être le résultat soit de modifications d'une protéine ribosomique au site récepteur, soit d'une modification — par méthylation des unités adénine — de l'ARN ribosomique de la sous-unité 23S. De rares isolats de staphylocoques et quelques isolats vétérinaires de staphylocoques peuvent inactiver la clindamycine par adénylation enzymatique. Une résistance à la clindamycine (et à l'érythromycine) transférable par l'intermédiaire d'un plasmide a été signalée en 1979 chez *B. fragilis*. Or, malgré l'existence de multiples mécanismes de résistance, la fréquence de résistance à la clindamycine, dans le groupe *B. fragilis*, est demeurée relativement faible (se chiffrant en moyenne à 5,3 % entre 1970 et 1987, sur plus de 7600 isolats. La sensibilité des divers isolats à la clindamycine doit être évaluée par la détermination de la CMI pour chacun d'eux.

## TOXICOLOGIE

### Chez l'animal

Le tableau 14 présente les résultats des études de toxicité aiguë.

**Tableau 14**

<b>Dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) chez l'animal</b>		
<b>Espèce</b>	<b>Voie</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris adulte	i.p.	262
Souris adulte	i.v.	143
Rat adulte	orale	2714
Rat adulte	s.-c.	2618
Raton nouveau-né	s.-c.	245

Les épreuves de toxicité animale subaiguë et chronique suivantes ont été effectuées :

### **Étude de 5 jours sur la tolérance orale chez le rat**

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

### **Étude de 5 jours sur la tolérance orale chez le chien**

On a administré des doses de 113 mg/kg et de 500 mg/kg à des chiens. Les animaux ont vomi la dose élevée après 1 ou 2 heures, mais sinon, aucune anomalie associée au médicament n'a été observée.

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

On a administré de la clindamycine une fois par jour à des groupes de 20 rats aux doses de 30, 100 et 300 mg/kg. Les données recueillies après 1 mois étaient normales. De manière semblable, les données recueillies à la fin de la période de 6 mois n'indiquaient aucun effet relié au médicament. Un quatrième groupe de 20 rats a reçu une dose de 600 mg/kg pendant 3 mois; ici encore, les données ont indiqué que les rats, mâles et femelles, ont bien toléré le traitement et qu'aucun effet secondaire n'était relié au médicament.

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

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

Après 2 semaines de traitement, des fluctuations de la SGPT ont été observées chez les chiens ayant reçu 300 mg/kg. Les fluctuations de la SGOT étaient moindres et les autres épreuves de la fonction hépatique n'ont pas permis de conclure à l'apparition des modifications métaboliques adaptatives que suppose l'élévation des transaminases. Deux chiens ont été sacrifiés dans chaque groupe aux fins d'autopsie complète et d'observations au microscope. Ces examens n'ont révélé aucune lésion reliée au médicament.

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

On a administré de la clindamycine une fois par jour à des rats aux doses 0, 30, 100 et 300 mg/kg pendant 1 an et à la dose de 600 mg/kg pendant 6 mois. Comme on s'y attendait, certains animaux sont morts d'une maladie concomitante et, bien qu'on n'ait pas établi de rapport définitif entre le médicament et l'effet, l'incidence de mortalité a été plus élevée dans le groupe ayant reçu la dose de 600 mg/kg.

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

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

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

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

Sauf dans le cas de doses toxiques pour la mère, l'administration orale ou sous-cutanée de clindamycine n'a entraîné aucun signe d'altération de la fécondité ou d'effet délétère chez le fœtus lors d'études sur la toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin.

Sauf dans le cas de doses toxiques pour la mère, la clindamycine n'a eu aucun effet toxique sur le développement de l'embryon ou du fœtus lors d'études menées chez des rats ayant reçu le médicament par voie orale et lors d'études menées chez des rats et des lapins l'ayant reçu par voie intraveineuse.

#### **Pouvoir tératogène et étude de reproduction chez la souris**

On a administré de la clindamycine à des souris enceintes aux doses de 20, 50 et 200 mg/kg du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. Comme prévu, la dose de 200 mg/kg a entraîné une intoxication prononcée, accompagnée d'un taux de mortalité de 40 %. De manière semblable, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à cette dose toxique. La taille et la masse de la portée ainsi que la masse moyenne des rejets ont diminué de manière significative. On a observé une augmentation de l'incidence de malformations majeures à la dose de 200 mg/kg, augmentation qui serait due à la malnutrition des mères par suite de la toxicité du médicament à cette dose.

### **Pouvoir carcinogène**

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

### **Pouvoir mutagène**

Les tests de génotoxicité effectués comprenaient un test des micronoyaux chez le rat et le test de mutations inverses d'Ames. Les deux ont donné des résultats négatifs.

## RÉFÉRENCES

1. Argoudelis AD, Coats JH, Mason DJ, Sebek OK. Microbial transformations of lincomycin, clindamycin and related antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
2. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL. Clindamycin-associated colitis in hamsters: protection with vancomycin. *Gastroenterology* 1977;73:772-6.
3. Bartlett JG, Chang T, Onderdonk AB. Comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. *J Infect Dis* 1978;138:81-6.
4. Bartlett JG, Chang T, Taylor NS, Onderdonk AB. Colitis induced by *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 1979;1:370-8.
5. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fass RJ, Finkelstein D, Akil B, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Inf Dis* 1994;18:905-13.
6. Brodsky TF et al. The characterization and thin-layer chromatographic quantitation of the human metabolite of 7-deoxy-7 (S) chlorolincomycin (U-21,251F). *Journal of Antibiotics* 1968;21(5):327-33.
7. Browne RA, Fekety R, Silva J, Boyd DI, Work CO, Abrams GD. The protective effect of vancomycin on clindamycin-induced colitis in hamsters. *John Hopkins Med J* 1977;141:183-92.
8. Burdon DW, Brown JD, George RH, Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Pseudomembranous colitis caused by Clostridia. *N Engl J Med* 1978;299:48.
9. Burdon DW, Brown JD, Young DJ, Arabi Y, Shinagawa N, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Antibiotic susceptibility of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:307-10.
10. Fekety R. Prevention and treatment of antibiotic-associated colitis. *Microbiology* 1979;276-9.
11. Garrison DW, DeHaan RM, Lawson JB. Comparison of *in vitro* antibacterial activities of 7-chloro-7deoxylincomycin, lincomycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1967:168-71.
12. George WL, Kirby BD, Sutter VL, Finegold SM. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile*. *Microbiology* 1979:267-71.
13. Gordon RC, Regamey C, Kirby WMM. Serum protein binding of erythromycin, lincomycin and clindamycin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1973;62:1074-1076.

14. Hogan LB, Holloway WJ. An evaluation of 7-chlorolincomycin antimicrobial agents and chemotherapy 1968.
15. Humphrey CD, Condon CW, Cantey JR, Pittman FE. Partial purification of a toxin found in hamsters with antibiotic-associated colitis: reversible binding of the toxin by cholestyramine. *Gastroenterology* 1979;76:468-76.
16. Katz L, LaMont JT, Trier JS, Sonnenblick EB, Rothman SW, Broitman SA, Rieth S. Experimental clindamycin-associated colitis in rabbits: evidence for toxin-mediated mucosal damage. *Gastroenterology* 1978;74:246-52.
17. Kay R, Dubois RE. Clindamycin/primaquine therapy and secondary prophylaxis against *pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *South Med J* 1990;3(4):403-4.
18. Kay MB, White RL, Gatti G, Gambertoglio, JG. Ex vivo protein binding of clindamycin in sera with normal and elevated  $\alpha_1$ -acid glycoprotein concentrations. *Pharmacotherapy* 1992;12(1):50-55.
19. Keighley MRB, Burdon DW, Arabi Y, Alexander-Williams J, Thompson H, Young D, Johnson M, Bentley S, George RH, Mogg GAG. Randomized controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhea. *Br Med J* 1978;2:1667-9.
20. LaMont JT, Sonnenblick EB, Rothman S. Role of clostridial toxin in the pathogenesis of clindamycin colitis in rabbits. *Gastroenterology* 1979;76:356-61.
21. Lattanzi WE, Krosnick MY, Hurwitz S, Goldstein P, Krassner L. The treatment of  $\beta$ -hemolytic streptococcal throat infections with clindamycin. *Int Med Digest* 1969;4:29-31.
22. Lewis C. Antiplasmodial activity of 7-halogenated lincomycins. *J Parasitol* 1968;54:169-70.
23. Lewis C. The antiplasmodial activity of halogenated lincomycin analogs in plasmodium berghei infected mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1967:537-42.
24. Lewis C, Stern KF, Mason DJ. Antibacterial and pharmacological properties of clinimycin, a new semi-synthetic antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
25. Magerlein BJ, Birkenmeyer RO, Kagan F. Chemical modification of lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1966;727-36.
26. McGehee RJ, Barrett FF, Finland M. Resistance of *Staphylococcus Aureus* to lincomycin, clinimycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1968:392-97.
27. Roeser J. Inhibition of resistance factor transfer by clinimycin and its analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 1968:41-7.

28. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996;124(9):792-802.
29. Santos RJ, Romansky MJ, Evantash HM. 7-chlorolincomycin, laboratory and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1968.
30. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;2:226-8.
31. Toma E. Clindamycin/primaquine for treatment of *pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:210-3.
32. Toma E, Fournier S, Dumont M, Bolduc P, Deschamps H. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized, double-blind pilot trial. *Clin Inf Dis* 1993;17:178-84.
33. Wagner JG, Novak E, Patel NC, Chidester CG, Lummis WL. Absorption, excretion and half-life of clindamycin in normal adult males. *Am J Med Sci* 1968;1:25-37.
34. Wynalda MA, Hutzler MJ, Koets MD, Podoll T, Wienkers LC. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 2003;31(7):878-887.
35. Étude de biodisponibilité croisée à dose unique avec inversion de traitement sur des capsules de chlorhydrate de clindamycine à 300 mg administrées à des volontaires mâles en bonne santé, non fumeurs et à jeun. Étude terminée le 16 décembre 1997. Données internes de Teva Canada Limitée.
36. Monographie de Dalacin C<sup>®</sup>, Pfizer Canada ULC, Numéro de contrôle : 220110. Date de révision : 12 août 2019.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr<sup>r</sup>TEVA-CLINDAMYCIN**  
**(Capsules de chlorhydrate de clindamycine USP)**  
**150 mg, 300 mg**

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

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

#### **Pourquoi utilise-t-on TEVA-CLINDAMYCIN?**

TEVA-CLINDAMYCIN est utilisé pour :

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

#### **Comment TEVA-CLINDAMYCIN agit-il?**

TEVA-CLINDAMYCIN empêche les germes responsables de votre infection de se multiplier.

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-CLINDAMYCIN?**

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de clindamycine, USP.

#### **Les ingrédients non médicamenteux sont :**

Amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et talc, dans une enveloppe de gélatine dure.

L'enveloppe des capsules contient les excipients suivants : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de silice et dioxyde de titane. L'enveloppe des capsules de 150 mg contient les colorants suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 33 et AD&C rouge n° 40, et celle des capsules de 300 mg contient du AD&C bleu n° 1.

#### **Sous quelles formes se présente TEVA-CLINDAMYCIN ?**

Capsules de 150 mg et de 300 mg.

#### **TEVA-CLINDAMYCIN ne doit pas être utilisé si :**

Vous avez des antécédents d'allergie (hypersensibilité) :

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

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-CLINDAMYCIN. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des antécédents de troubles intestinaux tels que colite (inflammation du côlon) ou maladie intestinale inflammatoire;
- vous avez la diarrhée ou avez d'habitude d'avoir la diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques, ou vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins (p. ex. maladie inflammatoire de l'intestin, colite);
- vous avez des problèmes de reins ou de foie;
- vous présentez un déficit en glucose-6-phosphate- déshydrogénase (G6PD) et prenez TEVA-CLINDAMYCIN avec de la primaquine; vous devrez subir des examens hématologiques systématiques pour que l'on puisse déceler toute toxicité hématologique;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La clindamycine est absorbée par le fœtus;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

- vous avez une intolérance à certains sucres du lait, car les capsules **TEVA-CLINDAMYCIN** contiennent du lactose.

#### **Autres mises en garde :**

##### **Traitement de longue durée par TEVA-CLINDAMYCIN**

Si vous devez prendre **TEVA-CLINDAMYCIN** longtemps, votre médecin vous fera peut-être passer régulièrement des examens afin de vérifier la composition de votre sang et le fonctionnement de vos reins et de votre foie. Ces analyses sont importantes, ne les oubliez pas. Un traitement de longue durée peut augmenter le risque de développer d'autres infections, qui ne répondront pas au traitement par **TEVA-CLINDAMYCIN**.

##### **Prise de primaquine avec TEVA-CLINDAMYCIN**

Les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et qui prennent de la clindamycine en association avec de la primaquine devraient subir des examens hématologiques systématiques, afin de surveiller d'éventuelles modifications de vos cellules sanguines.

#### **Allaitement**

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter pendant que vous prenez **TEVA-CLINDAMYCIN**, parlez-en à votre médecin. **TEVA-CLINDAMYCIN** est transmis à 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 pouvez prendre **TEVA-CLINDAMYCIN** 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.

**N'OUBLIEZ PAS que ce médicament est réservé à VOTRE USAGE PERSONNEL. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être dangereux pour la personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.**

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

#### **Les médicaments ci-dessous sont susceptibles d'interagir avec TEVA-CLINDAMYCIN :**

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

Mentionnez à votre médecin si vous prenez ou recevez d'autres médicaments, par voie orale ou topique, entre autres de l'érythromycine ou des bloqueurs neuromusculaires.

#### **Comment prendre TEVA-CLINDAMYCIN?**

Prenez votre médicament (ou donnez-le à votre enfant) comme votre médecin vous l'a indiqué. Si vous n'êtes pas sûr de savoir comment prendre ce médicament, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Pour éviter le risque d'irritation de la gorge, prendre les capsules avec un grand verre d'eau. Celles-ci peuvent être prises avec ou sans nourriture.

#### **Dose habituelle :**

##### **Traitement des infections :**

###### Adultes :

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

###### Enfants (âgés de plus de 1 mois et capables d'avaler les capsules) :

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

Poursuivez votre traitement tel qu'il vous a été indiqué même si vous (ou votre enfant) ressentez une amélioration de votre état de santé au bout de quelques jours.

#### **Prévention des infections (patients subissant une intervention chirurgicale) :**

###### Adultes :

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

Enfants (âgés de plus de 1 mois et capables d'avaler les capsules) :

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

**Si vous arrêtez votre traitement par TEVA-CLINDAMYCIN :**

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

N'arrêtez pas de prendre **TEVA-CLINDAMYCIN**, à moins que votre médecin vous dise de le faire.

Si vous avez des questions sur la façon de prendre ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-CLINDAMYCIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cela aidera à garder une certaine quantité de médicament dans votre sang. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne prenez pas deux doses à la fois.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-CLINDAMYCIN?**

**TEVA-CLINDAMYCIN** peut causer des effets secondaires, notamment :

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

Communiquez immédiatement avec votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez une réaction allergique grave accompagnée de symptômes comme :
  - une respiration sifflante d'apparition soudaine;
  - de la difficulté à respirer;
  - une enflure des paupières, du visage ou des lèvres;
  - une éruption ou des démangeaisons (touchant tout le corps).
  - Vous avez des ampoules et de la peau qui pèle sur de grandes régions du corps.
  - Vous avez de la fièvre.
  - Vous avez de la toux.
  - Vous avez un malaise général.
  - Vous avez une enflure des gencives, de la langue ou des lèvres.
- Vous avez des problèmes de foie accompagnés de symptômes comme :
  - une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux (jaunisse);
- Vous êtes atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation du gros intestin) accompagnée de symptômes comme :
  - une diarrhée (liquide ou contenant du sang) violente ou persistante, associée ou non à :
    - des douleurs abdominales;
    - des nausées;
    - de la fièvre; ou
    - des vomissements.

**Veillez lire ce document pour assurer une utilisation sécuritaire et efficace de votre médicament**

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

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b> Problème de foie		√	√
<b>FRÉQUENT</b> Diarrhée Éruption cutanée		√ √	
<b>RARE</b> Nausées, douleur abdominale Vomissements  Réactions cutanées : démangeaisons  Signes d'une réaction allergique grave tels que respiration sifflante d'apparition soudaine, difficulté à respirer, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption ou démangeaisons (particulièrement si tout le corps est atteint)	√	√ √	√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Colite à <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation du gros intestin) s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée violente ou persistante, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Garder hors de la portée des enfants.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

#### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CLINDAMYCN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 14 octobre 2020