

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clindamycine EG 300 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate de clindamycine équivalent à 300 mg de clindamycine.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 228,57 mg de lactose monohydraté (approximativement).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule bleu poudré.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La clindamycine est indiquée pour le traitement des patients ayant des infections sévères causées par des micro-organismes sensibles, particulièrement en cas d'infections récurrentes, ne répondant pas aux antibiotiques de première ligne, et comme traitement alternatif chez les patients allergiques à la pénicilline ayant des infections causées par des bactéries aérobies Gram-positives. Elle est également indiquée pour le traitement des infections sévères causées par des pathogènes anaérobies sensibles (voir rubrique 5.1).

- Pneumonie
- Sinusite chronique causée par des bactéries anaérobies
- Amygdalite
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections des os et des articulations, p. ex. ostéomyélite et arthrite septique
- Infections du bassin et infections génitales chez la femme telles que: endométrite, cellulite pelvienne, infections para-vaginales, abcès tubo-ovariens et salpingite. À traiter en association avec un antibiotique efficace contre les bactéries aérobies Gram-négatives.
- Infections intra-abdominales incluant péritonite et abcès abdominaux. À traiter en association avec un antibiotique efficace contre les bactéries aérobies Gram-négatives.

Comme c'est le cas avec tous les antibiotiques, réaliser des tests de sensibilité *in vitro* en cas d'infections sévères.

Tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, adolescents de plus de 12 ans et patients âgés:

La dose habituelle est de 150 à 450 mg toutes les six heures, en fonction de la sévérité de l'infection. Pour une posologie inférieure à 300 mg, d'autres présentations de clindamycine sont disponibles.

Posologie chez les patients âgés

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de clindamycine chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, en raison d'un allongement de la demi-vie sérique de ce médicament (voir rubrique 5.2). Cette précaution est particulièrement importante en cas d'administration par voie parentérale.

Population pédiatrique (enfants âgés de plus de 1 mois)

La posologie quotidienne habituelle est de 12 à 24 mg/kg en 4 prises distinctes.

Les gélules de clindamycine ne conviennent pas aux enfants qui sont dans l'incapacité de les avaler en entiers. L'utilisation de gélules entières ne peut pas convenir pour fournir les doses exactes en mg/kg requises pour le traitement des enfants.

La clindamycine doit être dosée en fonction du poids corporel total, indépendamment de l'obésité. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée pour les adultes.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de la clindamycine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

La dose et le mode d'administration sont déterminés sur base de la sévérité de l'infection, de la sensibilité de l' (des) organisme(s) responsable(s) de l'infection et de l'état du patient. Comme c'est le cas avec tous les antibiotiques, en cas d'infections sévères, réaliser des tests de sensibilité *in vitro*. D'autres formulations de clindamycine sont disponibles pour le traitement des enfants lorsqu'il est impossible d'obtenir les doses nécessaires avec cette forme pharmaceutique. En cas d'état clinique sévèrement altéré, accorder la préférence à une thérapie parentérale plutôt qu'à une thérapie orale.

Remarque : En cas d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, poursuivre le traitement par les gélules de clindamycine pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque de complications telles qu'une fièvre rhumatismale ou une glomérulonéphrite.

La durée du traitement dépend de la réponse clinique du patient. Néanmoins, vu le risque de perturbation sévère de la flore intestinale et ses conséquences (voir rubrique 4.4), le traitement doit être le plus court possible. S'il est impossible d'éviter une thérapie prolongée, surveiller attentivement le patient afin de détecter les éventuels effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

À prendre par voie orale. Ne pas diviser les gélules à usage oral et les avaler avec un verre d'eau, en étant bien droit(e).

En présence d'aliments, le degré d'absorption des gélules ne se modifie pas de manière importante.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la lincomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévère ont été signalées chez des patients traités par clindamycine, notamment des réactions cutanées sévères tels que le syndrome DRESS

(réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*). En cas de survenue d'une hypersensibilité ou d'une réaction cutanée sévère, le traitement par clindamycine doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Utilisation chez des personnes atopiques

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Clindamycine EG chez des personnes atopiques, p. ex. ayant un asthme ou une allergie.

Diarrhée associé à *Clostridium difficile*

La clindamycine ne doit être utilisée que dans le traitement des infections sévères et lorsqu'on estime que les bénéfices potentiels de l'utilisation de la clindamycine contrebalancent le risque de diarrhée ou de colite associé à la prise de l'antibiotique, car ces affections peuvent évoluer en colite pseudomembraneuse, péritonite, choc, mégacôlon toxique et décès.

Des études indiquent qu'une/des toxine(s) produite(s) par des bactéries *Clostridium* (en particulier *Clostridium difficile*) est/sont la principale cause de la colite liée à l'antibiothérapie. Ces études indiquent également que cette bactérie *Clostridium* toxigène présente habituellement une sensibilité *in vitro* à la vancomycine. Lorsqu'une dose de 125 à 500 mg de vancomycine est administrée par voie orale quatre fois par jour, on observe une disparition rapide de la toxine des échantillons de selles et une résolution simultanée de la diarrhée.

Le traitement antibactérien modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *Clostridium difficile*. Cet effet a été rapporté avec l'utilisation de presque tous les antibactériens, y compris la clindamycine. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B qui contribuent au développement d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) et est une cause majeure de « colite associée aux antibiotiques ».

Il est important d'envisager le diagnostic de DACD chez les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibactériens. Celle-ci peut évoluer vers une colite, y compris une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8) pouvant aller d'une colite légère à une colite fatale. En cas de suspicion ou de confirmation d'une diarrhée associée aux antibiotiques ou d'une colite associée aux antibiotiques, le traitement en cours par les antibactériens, y compris la clindamycine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être immédiatement mises en place. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

La colite pseudomembraneuse peut se développer pendant le traitement ou durant les deux ou trois semaines suivant l'administration de clindamycine. Ces complications intestinales sont plus susceptibles d'être sévères et potentiellement fatales chez les patients plus âgés ou affaiblis. La reconnaissance des symptômes cliniques permet généralement d'établir le diagnostic mais il peut être confirmé par un examen endoscopique démontrant la présence d'une colite pseudomembraneuse. Une coproculture positive pour *Clostridium difficile* et/ou un test de détection de la toxine de *Clostridium difficile* peuvent s'avérer utiles pour établir le diagnostic.

La prudence est également de rigueur lorsqu'on prescrit la clindamycine à des patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier une colite. Si une diarrhée ou une colite surviennent pendant la thérapie, interrompre immédiatement le traitement par clindamycine, poser le diagnostic correct et instaurer les mesures thérapeutiques adéquates. Il faut noter que l'apparition de ces complications intestinales secondaires au traitement par clindamycine peut être retardée jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt de la thérapie. La cause la plus fréquente est une prolifération de souches de *Clostridium difficile* productrices de toxines suite à une perturbation de la flore intestinale par la clindamycine.

La clindamycine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une diarrhée ou une maladie inflammatoire intestinale.

Tests de fonction hépatique et rénale en cas de thérapie prolongée

En cas de thérapie prolongée, il est obligatoire de réaliser des tests évaluant les fonctions hépatique et rénale ainsi que des numérations sanguines. Cette surveillance est également recommandée chez les nouveau-nés et les nourrissons. La sécurité d'utilisation et la posologie adéquate à utiliser chez les nourrissons âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies.

Des cas de lésions rénales aiguës, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rarement signalés. Chez les patients souffrant d'un trouble rénal préexistant ou prenant des traitements néphrotoxiques concomitants, la surveillance de la fonction rénale devra être considérée (voir la rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique et rénale: En cas d'insuffisance rénale sévère, les concentrations plasmatiques maximales de clindamycine peuvent être jusqu'à trois fois plus élevées que la normale et la demi-vie d'élimination se prolonge. Envisager une réduction de la dose et/ou une augmentation de l'intervalle entre les prises. En cas d'insuffisance hépatique modérée et sévère, les concentrations plasmatiques maximales de clindamycine sont plus élevées que la normale et la demi-vie d'élimination se prolonge. Envisager une réduction de la dose et/ou une augmentation de l'intervalle entre les prises.

Les taux sériques de clindamycine doivent être estimés. Pendant une thérapie prolongée, réaliser des tests réguliers des fonctions hépatique et rénale ainsi que des tests hématologiques.

Organismes non sensibles

L'utilisation de clindamycine peut induire la prolifération d'organismes non sensibles, en particulier de levures. /L'administration prolongée peut donner lieu à une surinfection par des organismes résistants à l'anti-infectieux.

Diffusion dans le liquide céphalorachidien

La clindamycine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La clindamycine ne doit donc pas être utilisée pour le traitement de complications telles que des infections méningées.

Résistance croisée

Il faut également tenir compte de la possibilité d'une résistance croisée aux macrolides et lincosamides pour certaines souches bactériennes individuelles (voir rubrique 5.1).

Ne pas administrer la clindamycine aux patients ayant des infections virales aiguës des voies respiratoires. Réserver la clindamycine aux infections sévères, lorsqu'on estime que l'utilisation d'antibiotiques moins toxiques est inadéquate.

Excipients:

Ce médicament contient du lactose.

Intolérance au lactose: Les gélules de clindamycine contiennent du lactose ; ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

On a constaté que la clindamycine administrée en injection a des propriétés de blocage neuromusculaire pouvant augmenter l'action d'autres agents induisant un blocage neuromusculaire. Il faut donc l'utiliser avec prudence chez les patients recevant ces agents.

En milieu *in vitro*, un antagonisme a été démontré entre la clindamycine et l'érythromycine et les macrolides chimiquement apparentés. Vu la possibilité d'un effet cliniquement significatif,

ne pas administrer simultanément les deux médicaments.
La clindamycine ne doit pas être prescrite en même temps que l'érythromycine.

Antagonists de vitamine K

Des cas d'augmentation des résultats des tests de coagulation (TP/INR) et/ou des saignements ont été signalés chez les patients traités par clindamycine en association avec une anti-vitamine K (par ex. la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione). Par conséquent, les tests de coagulation doivent être fréquemment contrôlés chez les patients traités par anti-vitamines K.

La co-administration de clindamycine avec des inhibiteurs de CYP3A4 et de CYP3A5

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5 en son métabolite principal, le sulfoxyde de clindamycine et son métabolite mineur, la N-déméthyl-clindamycine. La clairance de la clindamycine peut donc être diminuée par des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A5 et accélérée par des inducteurs de ces isoenzymes. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, surveiller la survenue d'une perte d'efficacité.

Selon des études *in vitro*, la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 et n'inhibe que modérément le CYP3A4. Il est donc improbable que des interactions cliniques pertinentes existent entre la clindamycine et des médicaments administrés de façon concomitante et métabolisés par ces enzymes CYP.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez le rat et le lapin, avec administration de clindamycine par voie orale ou sous-cutanée, n'ont pas mis en évidence une diminution de la fertilité ou d'effets délétères sur le fœtus, excepté à des doses ayant provoqué une toxicité maternelle. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain.

La clindamycine traverse le placenta chez l'être humain. Après administration de multiples doses, les concentrations de liquides amniotiques s'élevaient approximativement à 30% des concentrations sanguines chez la mère.

Lors d'études cliniques chez des femmes enceintes, l'administration systémique de clindamycine aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation de la fréquence des anomalies congénitales. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de la grossesse.

La clindamycine ne sera utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

La clindamycine est excrétée dans le lait humain après une utilisation systémique (voir la rubrique 5.2) et peut avoir des effets non intentionnels sur le microbiote des nourrissons allaités de mères exposées en raison de l'exposition dans la voie GI.

Il convient de décider si l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement à la clindamycine doit être interrompu/terminé, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études de fertilité effectuées chez des rats traités par clindamycine orale n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité ou la capacité d'accouplement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La clindamycine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 8 % des patients présentent des effets indésirables gastro-intestinaux, principalement sous la forme d'une diarrhée.

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables identifiés lors de l'expérience des études cliniques et de la pharmacovigilance par système de classe d'organe et fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies à l'aide de la convention suivante:

très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système de classe d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infestations		Colite pseudomembraneuse*#				Colite à <i>Clostridium difficile</i> *, Infection vaginale*
Affections hématologiques et du système lymphatique						Agranulocytose*, neutropénie*, thrombocytopénie*, leucopénie*, éosinophilie.
Affections du système immunitaire						Choc anaphylactique*, réaction anaphylactoïde*, réaction anaphylactique*, hypersensibilité
Affections du système nerveux						Dysgueusie
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, Douleur abdominale	Vomissements, Nausées			Ulcères œsophagiens*‡, œsophagite*‡
Affections hépatobiliaires						Jaunisse*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption maculopapuleuse, urticaire			Nécrolyse épidermique toxique (NET)*, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques

						(DRESS)*, exanthème pustuleux aigu généralisé*, angio-œdème*, dermatite exfoliative*, dermatite bulleuse*, érythème polymorphe*, prurit, éruption morbilliforme*
Affections du rein et des voies urinaires						Lésion rénale aiguë#
Investigations		Anomalies des tests de fonction hépatique				

* effets indésirables identifiés après la commercialisation du médicament.

‡ effets indésirables ne survenant qu'avec les formulations orales.

Voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance –
Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des
Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage sont des nausées, des vomissements et une diarrhée.

Dans les cas de surdosage ayant donné lieu à des réactions indésirables, interrompre la thérapie et instaurer le traitement d'urgence habituel, incluant l'administration de corticostéroïdes, d'adrénaline et d'antihistaminiques.

La demi-vie biologique sérique de la clindamycine est de 2,4 heures. La dialyse ou dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer facilement la clindamycine du sang.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibiotiques à usage systémique, Lincosamides
Code ATC: J01FF01.

Mécanisme d'action:

La clindamycine est un antibiotique lincosamide ayant une action principalement bactériostatique contre les bactéries aérobies Gram-positives et une large gamme de bactéries

anaérobies. Les lincosamides tels que la clindamycine se lient à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, d'une manière similaire aux macrolides comme l'érythromycine, et inhibent les stades précoces de la synthèse protéique. La clindamycine exerce principalement une action bactériostatique même si des concentrations élevées peuvent exercer une action bactéricide lente contre les souches sensibles.

Mécanismes de résistance:

La résistance à la clindamycine peut résulter des mécanismes suivants:

La résistance des staphylocoques et des streptocoques se base souvent sur les groupes méthyles se liant progressivement à la sous-unité 23S de l'ARNr (appelée résistance constitutive de type MLS_B), où l'affinité de liaison de la clindamycine au ribosome est fortement réduite.

Les mécanismes de résistance moins fréquents impliquent une modification de l'antibiotique et un efflux actif.

Les souches présentant une résistance constitutive de type MLS_B présentent une résistance croisée complète à la clindamycine avec la lincomycine, les macrolides (p. ex. azithromycine, clarithromycine, érythromycine, roxithromycine, spiramycine) ainsi que la streptogramine B.

Il existe une résistance croisée des pathogènes à l'égard de la clindamycine et de la lincomycine. La majorité des *S. aureus* résistants à la méthicilline (MRS_A) présentent une résistance constitutive de type MLS_B et sont donc résistants à la clindamycine. Ne pas traiter par la clindamycine les infections causées par des staphylocoques résistants aux macrolides, même lorsqu'une sensibilité *in vitro* a été démontrée, car la thérapie peut induire la sélection de mutants présentant une résistance constitutive de type MLS_B.

Tests de sensibilités concentrations critiques:

- Pour les espèces sélectionnées, la prévalence de résistance acquise peut varier avec le temps et selon la géographie. Une information locale concernant la résistance est donc souhaitable, surtout lorsqu'on traite des infections sévères. Si nécessaire, solliciter l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité du médicament s'avère incertaine dans au moins certains types d'infections. En particulier, lorsqu'il s'agit d'une infection sévère ou que le traitement a échoué, un diagnostic microbiologique avec vérification de l'agent pathogène et de sa sensibilité à la clindamycine est recommandé.
- La résistance est généralement définie par les critères d'interprétation de la sensibilité (concentrations critiques) établis par le Comité Européen pour les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) pour les antibiotiques administrés par voie systémique.
- Les concentrations critiques du Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Critères d'interprétation de la sensibilité pour la clindamycine selon l'EUCAST (2022-01-01, v12.0)

Organisme	concentrations minimales inhibitrices (CIM) (mg/L)	
	Sensibilité (S ≤)	Resistant (R >)
<i>Bacillus spp. except B. anthracis</i>	1	1
<i>Bacteroides spp.</i>	(4) ¹	(4) ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25	0,25
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5	0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25	0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,25	0,25
<i>Prevotella spp.</i>	0,25	0,25

<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Viridans group streptococci</i>	0,5	0,5

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique:

L'efficacité est liée à la période pendant laquelle le niveau de l'agent est supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène (%T/CMI).

L'activité antimicrobienne

Il a été démontré que la clindamycine présente une activité *in vitro* contre les isolats des organismes suivants:

Bactéries aérobies

Bactéries Gram-positives:

- *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méthicilline)
- *Staphylocoques coagulase-négatifs* (isolats sensibles à la méthicilline)
- *Streptococcus pneumoniae* (isolats sensibles à la pénicilline)
- *Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G*
- *Streptocoques du groupe « viridans »*
- *Corynebacterium spp.*

Bactéries Gram-négatives:

- *Chlamydia trachomatis*

Bactéries anaérobies

Bactéries Gram-positives

- *Actinomyces species*
- *Clostridium spp.* (à l'exception de *Clostridium difficile*)
- *Eggerthella (Eubacterium) spp.*
- *Espèce peptococcus*
- *Espèce peptostreptococcus (Finegoldia magna, Micromonas micros)*
- *Propionibacterium acnes*

Bactéries Gram-négatives

- *Bacteroides spp.*
- *Fusobacterium spp.*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella spp.*

Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser problème

Bactéries aérobies

Bactéries Gram-positives

- *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méthicilline)
- *Staphylocoques coagulase-négatifs* (sauf isolats résistants à la méthicilline)
- *Streptococcus pneumoniae* (sauf isolats résistants à la pénicilline)

Bactéries Gram-négatives

- *Moraxella catarrhalis*

Bactéries anaérobies

Bactéries Gram-négatives

- *Bacteroides fragilis*

Organismes présentant une résistance intrinsèque

Bactéries aérobies

Bactéries Gram-positives

- *Staphylocoques coagulase-négatifs (isolats résistants à la méthicilline)*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Bactéries Gram-négatives

- *Haemophilus influenzae*

Bactéries anaérobies

Bactéries Gram-positives

- *Clostridium difficile*

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Des études de taux sériques réalisées avec une dose orale de 150 mg de clindamycine chez 24 volontaires sains adultes, ont révélé que la clindamycine est rapidement absorbée après une administration orale. Des concentrations sériques maximales moyennes de 2,5 µg/ml étaient atteintes en 45 minutes : les taux sériques étaient en moyenne de 1,51 µg/ml après 3 heures et de 0,70 µg/ml après 6 heures. L'absorption d'une dose orale est presque complète (90 %) et l'administration concomitante d'aliments ne modifie pas significativement les concentrations sanguines ; les taux sériques étaient uniformes et prédictibles d'une personne à l'autre et d'une dose à l'autre. Des études de taux sériques réalisées après l'administration de doses multiples de clindamycine pendant maximum 14 jours, n'ont mis en évidence aucun signe d'accumulation ni aucune modification du métabolisme du médicament.

La demi-vie sérique de la clindamycine est légèrement plus élevée chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent pas l'élimination efficace de la clindamycine du sérum.

Les concentrations sanguines de clindamycine augmentaient de manière linéaire avec l'augmentation de la dose. Pour les organismes les plus indiqués, les taux sériques étaient supérieurs à la CMI (concentration minimale inhibitrice) pendant au moins les six heures suivant l'administration des doses habituellement recommandées.

Environ 90% d'une dose de chlorhydrate de clindamycine est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Des concentrations plasmatiques de 2 à 3 mg/l sont atteintes dans l'heure suivant l'administration d'une dose de 150 mg de clindamycine. La présence d'aliments dans l'estomac ne diminue pas l'absorption de manière significative, mais la vitesse d'absorption peut être réduite.

Distribution

La clindamycine se distribue largement dans les liquides et les tissus corporels (y compris les os), mais les concentrations atteintes dans le liquide céphalo-rachidien ne sont pas significatives. A travers le placenta, la clindamycine diffuse dans la circulation fœtale et s'élimine dans le lait maternel. Elle se diffuse à travers le placenta dans la circulation fœtale et apparaît dans le lait maternel. Les concentrations dans le lait maternel humain ont été signalées comme allant jusqu'à 3,8 µg/ml peu après une dose de 600 mg IV, tombant à environ 1 µg/mL à environ 2 h. Le C_{max} après l'administration orale n'est pas connu, mais des concentrations de lait allant jusqu'à 1,2 g/mL ont été signalées après une dose orale de 150 mg.

Des concentrations élevées sont présentes dans la bile. Elle s'accumule dans les leucocytes et les macrophages. Environ 40 à 90% de la clindamycine présente dans la circulation se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution moyen est de 1,1 l/kg.

Biotransformation

Des études *in vitro* sur le foie humain et les microsomes intestinaux indiquent que la clindamycine est principalement oxydée par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP3A5, pour former le sulfoxyde de clindamycine et un métabolite mineur, la N-déméthyl-clindamycine. Sa demi-vie biologique moyenne est de 2,4 heures.

La clindamycine est métabolisée, principalement dans le foie, en métabolites actifs N-déméthyl et sulfoxyde ainsi qu'en certains métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 3 heures, mais elle peut être prolongée chez les nouveau-nés, en particulier chez les prématurés, et chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère.

Environ 10% du médicament est excrété dans l'urine sous forme de médicament actif ou de métabolites, et environ 4% dans les selles ; le reste est excrété sous la forme de métabolites inactifs. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer efficacement la clindamycine du sang.

Élimination

Environ 10 % de la bioactivité est excrétée dans l'urine et 3,6 % dans les selles ; le reste est excrété sous forme de métabolites biologiquement inactifs. Chez des volontaires sains, l'administration de doses allant jusqu'à 2 grammes de clindamycine par jour pendant 14 jours, a été bien tolérée mais l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux était plus élevée avec les doses plus élevées. Des taux significatifs de clindamycine n'étaient pas atteints dans le liquide céphalorachidien, même en présence d'une inflammation des méninges.

Des études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires âgés (61 à 79 ans) et des adultes plus jeunes (18 à 39 ans) indiquent que l'âge à lui seul ne modifie pas la pharmacocinétique de la clindamycine (clairance, demi-vie d'élimination, volume de distribution et aire sous la courbe concentrations/temps) après l'administration IV de phosphate de clindamycine. Après l'administration orale de clindamycine, la demi-vie d'élimination augmente à environ 4,0 heures (intervalle : 3,4-5,1 heures) chez les patients âgés, tandis qu'elle est de 3,2 heures (intervalle : 2,1-4,2 heures) chez les adultes plus jeunes. Néanmoins, le degré d'absorption ne diffère pas entre les groupes d'âge et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ayant une fonction hépatique normale et une fonction rénale normale (ajustée sur base de l'âge).

Caractéristiques des patients

Patients âgés:

La demi-vie, le volume de distribution et la clairance ainsi que le degré d'absorption après l'administration de clindamycine ne se modifient pas avec l'âge.

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale:

En présence de maladies rénales, la demi-vie d'élimination s'allonge ; néanmoins, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique:

Chez les patients ayant une altération modérée à sévère de la fonction hépatique, la demi-vie s'allonge mais lorsqu'on administre la dose toutes les 8 heures, une accumulation s'observe rarement. Il n'est normalement pas nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique.

Patients pédiatriques obèses âgés de 2 à 18 ans et jeunes adultes obèses âgés de 18 à 20 ans :
Une analyse des données pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques (2 à 18 ans) et les jeunes adultes (18 à 20 ans) a démontré que la clairance et le volume de distribution de la clindamycine, lorsqu'ils sont normalisés par rapport au poids corporel total, sont comparables entre les patients obèses et non obèses.

5.3 Données de sécurité préclinique

A ce jour, il n'existe aucun signe d'effets tératogènes, ni chez l'animal ni chez l'être humain.

Carcinogénèse:

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal avec la clindamycine pour évaluer le potentiel carcinogène.

Mutagenèse:

Les tests de génotoxicité réalisés incluaient un test du micronucléus chez le rat et un test d'*Ames* de réversion sur *Salmonella*. Les deux tests étaient négatifs.

Toxicité pour la reproduction

Des études de fertilité réalisées chez des rats traités par voie orale avec des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 1,1 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain adulte, en mg/m²) n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ni sur les capacités de reproduction.

Au cours d'études de développement embryonnaire et fœtal réalisées en administration orale chez le rat et en administration sous-cutanée chez le rat et le lapin, aucune toxicité sur le développement n'a été observée, sauf en cas d'administration de doses ayant induit une toxicité maternelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Talc

Corps et coiffe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Bleu patenté V (E131)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquettes en PVC / PE / PVdC feuillet d'aluminium.
Conditionnements: 4, 8, 16, 20, 24, 30, 32, 40 et 100 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Résumé des caractéristiques du produit

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA.
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE386346

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18/02/2011
Date de dernier renouvellement: 30/10/2014

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 06/2023
Date de mise à jour du texte : 11/2022