

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clindamycine Fresenius Kabi 150 mg/ml solution injectable/ solution à diluer pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable/ solution à diluer pour perfusion contient 150 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine).

Chaque ampoule de 2 ml contient 300 mg de clindamycine.

Chaque ampoule de 4 ml contient 600 mg de clindamycine.

Chaque ampoule de 6 ml contient 900 mg de clindamycine.

Excipients avec un effet connu :

Ce médicament contient 9 mg de l'alcool benzylique et 8,5 mg de sodium dans chaque ml de solution. Cette teneur en sodium correspond à 0,43% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/ solution à diluer pour perfusion.

Le médicament est une solution claire, incolore à jaune pâle.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Clindamycine Fresenius Kabi est indiqué dans le traitement des infections sévères suivantes, causées par des micro-organismes sensibles à la clindamycine (voir rubrique 5.1). Dans les infections aérobies, la clindamycine constitue un traitement alternatif lorsque d'autres agents antibactériens s'avèrent inactifs ou contre-indiqués (par exemple lors d'allergie aux pénicillines). En cas d'infections anaérobies, on peut envisager un traitement par clindamycine comme agent de premier choix.

- Infections osseuses et articulaires staphylococciques telles que l'ostéomyélite et l'arthrite septique.
- Sinusite chronique causée par des micro-organismes anaérobies.
- Infections des voies respiratoires inférieures telles que :
  - Pneumonie de déglutition, abcès pulmonaire, pneumonie nécrosante et empyème.
  - Lors d'infections pulmonaires suspectées polymicrobiennes, on peut combiner un agent antibactérien efficace sur les bactéries Gram négatives pour assurer une protection optimale contre les bactéries responsables

- Infections intra-abdominales telles que la péritonite et l'abcès abdominal, où le traitement de choix est la clindamycine associée à un antibiotique ayant une bonne activité contre les bactéries aérobies Gram négatives.
- Infections pelviennes et gynécologiques telles que la MIP (maladie inflammatoire pelvienne), l'endométrite, les infections périvaginales, les abcès tubo-ovariens, la salpingite, les cellulites pelviennes, lorsqu'on administre simultanément un autre antibiotique ayant une bonne activité contre les bactéries aérobies Gram négatives.
- Infections sévères de la peau et des tissus mous.

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### **Adultes et adolescents de plus de 12 ans**

- Pour le traitement des infections sévères (telles que les infections intra-abdominales, les infections pelviennes féminines ou les autres infections sévères) :  
12 à 18 ml de Clindamycine Fresenius Kabi par jour (ce qui équivaut à 1800 à 2700 mg de clindamycine), à répartir en 2 à 4 doses égales, généralement en association avec un antibiotique ayant une bonne activité contre les bactéries aérobies Gram négatives.
- Pour le traitement des infections moins compliquées :  
8 à 12 ml de Clindamycine Fresenius Kabi par jour (ce qui équivaut à 1200 à 1800 mg de clindamycine), à répartir en trois ou quatre doses égales.

Normalement, chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, la dose quotidienne maximale est de 18 ml de Clindamycine Fresenius Kabi (ce qui équivaut à 2700 mg de clindamycine), à répartir en 2 à 4 doses égales. En cas d'infections potentiellement fatales, on a administré des doses allant jusqu'à 4800 mg/jour.

L'administration d'injections intramusculaire (IM) uniques de plus de 600 mg est déconseillée, ainsi que l'administration de plus de 1,2 g sous forme d'une perfusion unique d'une heure.

Ou alors, on peut administrer le médicament sous la forme d'une perfusion unique rapide de la première dose, suivie par une perfusion intraveineuse (IV) continue.

#### **Population pédiatrique**

*Enfants (de plus d'un mois à 12 ans) :*

Infections sévères : 15 à 25 mg/kg/jour, en trois ou quatre doses égales.

Infections plus sévères : 25 à 40 mg/kg/jour, en trois ou quatre doses égales. Dans les infections sévères, il est recommandé d'administrer aux enfants une dose de minimum 300 mg/jour, indépendamment du poids corporel.

#### **Patients âgés :**

La demi-vie, le volume de distribution et la clairance, ainsi que l'importance de l'absorption après administration de phosphate de clindamycine, ne se modifient pas avec l'âge. L'analyse des données issues des études cliniques n'a révélé aucune toxicité accrue liée à l'âge. Chez les patients âgés, les besoins posologiques ne doivent donc pas être influencés par l'âge seul. Voir rubrique 4.4 pour les autres facteurs dont il faut tenir compte.

Patients ayant une insuffisance hépatiques

Chez les patients ayant une maladie hépatique de degré modéré à sévère, la demi-vie d'élimination de la clindamycine est prolongée. Il n'est généralement pas nécessaire de réduire la posologie si l'on administre Clindamycine Fresenius Kabi toutes les 8 heures. Néanmoins, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de clindamycine chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. En fonction des résultats, cette mesure peut rendre nécessaire une réduction de la posologie ou une augmentation de l'intervalle entre les doses.

#### Patient ayant une insuffisance rénale

En présence de maladies rénales, la demi-vie d'élimination est prolongée ; néanmoins, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie en cas d'altération légère à modérée de la fonction rénale. Cependant, il faut surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une anurie. En fonction des résultats, cette mesure peut rendre nécessaire une réduction de la posologie ou une augmentation de l'intervalle entre les doses (à 8 ou même 12 heures).

#### Posologie en cas d'hémodialyse

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer la clindamycine. Aucune dose supplémentaire n'est donc nécessaire, avant ou après l'hémodialyse.

#### Durée du traitement

En cas d'infections avérées ou même suspectées de streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, le traitement par Clindamycine Fresenius Kabi doit être poursuivi pendant au moins 10 jours. Comme ce médicament contient de l'alcool benzylique, il ne doit pas être utilisé plus de 7 jours chez le nourrisson (moins de 3 ans) à moins qu'une durée de traitement plus longue ne soit requise (voir rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

Clindamycine Fresenius Kabi s'administre par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse .

Clindamycine Fresenius Kabi **doit** être dilué avant l'administration IV et doit être perfusé sur une période d'au moins 10 à 60 minutes. La concentration ne doit pas dépasser 18 mg de clindamycine par ml de solution.

Pour l'administration intramusculaire clindamycine Fresenius Kabi doit être utilisée sans dilution.

Pour les instructions sur la dilution du produit médicinal avant l'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la clindamycine ou à la lincomycine (une parallèle allergie existe) ou à l'un des excipients, listé dans la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Clindamycine Fresenius Kabi ne doit être utilisé que dans le traitement des infections sévères. En envisageant l'utilisation de Clindamycine Fresenius Kabi, le praticien doit tenir compte du type d'infection et du risque potentiel de diarrhée, car on a rapporté des cas de colite survenant pendant, ou même deux ou trois semaines après l'administration de Clindamycine

Fresenius Kabi. L'évolution de la maladie est probablement plus sévère chez les patients plus âgés ou débilisés.

Des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris des réactions cutanées sévères, telles que des effets indésirables comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez les patients recevant un traitement par clindamycine. En cas d'hypersensibilité ou de réaction cutanée sévère, il faut arrêter le traitement par clindamycine et instaurer un traitement médical approprié (voir rubriques 4.3 et 4.8).

La prudence est de rigueur chez les patients ayant

- une altération de la fonction hépatique et rénale (voir rubrique 4.2),
- des troubles de la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, maladie de Parkinson, etc.) ainsi que
- des antécédents d'affections gastro-intestinales (par ex. antécédents d'inflammations du côlon).
- des maladies atopiques.

Des réactions allergiques sévères peuvent survenir, même après la première administration. Dans ce cas, il faut interrompre immédiatement le traitement par Clindamycine Fresenius Kabi et appliquer les mesures d'urgence standard.

Une injection intraveineuse rapide peut avoir un effet grave sur le coeur (voir rubrique 4.8) et doit être évitée.

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).

Chez les enfants de moins d'un an et en cas de thérapie de long terme (traitement de plus de 10 jours), il faut vérifier l'hémogramme ainsi que les fonctions hépatique et rénale, à intervalles réguliers.

L'administration prolongée et répétée de Clindamycine Fresenius Kabi peut donner lieu à la survenue d'une surinfection et/ou d'une colonisation par des pathogènes résistants ou des levures au niveau de la peau et des membranes muqueuses.

Dans certaines circonstances, la thérapie par clindamycine peut constituer une forme alternative de traitement chez les patients ayant une allergie à la pénicilline (hypersensibilité à la pénicilline). Aucune allergie croisée n'a été rapportée entre la clindamycine et la pénicilline et, sur base des différences structurelles existant entre les substances, on ne s'attend à aucune allergie croisée. Néanmoins, dans certains cas individuels, il existe des données concernant l'existence d'une anaphylaxie (hypersensibilité) à la clindamycine chez les personnes ayant une allergie préalable à la pénicilline. Il faut en tenir compte au cours du traitement par clindamycine chez les patients ayant une allergie à la pénicilline.

Le traitement antibactérien modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *Clostridium difficile*. Cet effet a été rapporté avec presque tous les antibactériens, y compris la clindamycine, et leur sévérité peut aller d'une légère diarrhée à une colite fatale.

*C. 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 ».

Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxines sont responsables de morbidité et de mortalité accrues, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Cette forme de colite se caractérise par une légère diarrhée aqueuse qui peut évoluer vers une diarrhée chronique sévère, une leucocytose, de la fièvre, de graves crampes abdominales qui peuvent être accompagnées d'une perte de sang et de mucus. Sans traitement supplémentaire, il peut se produire une péritonite, un choc et un mégacôlon toxique. Une colite liée aux antibiotiques peut se produire jusqu'à 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement à la clindamycine. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée étant donné que la DACD a été signalée comme pouvant se produire dans les deux mois qui suivent l'administration d'antibactériens.

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 contreindiqués dans cette situation.

Clindamycine Fresenius Kabi ne doit pas être utilisé en cas d'infections aiguës des voies respiratoires, si elles sont causées par des virus.

Clindamycine Fresenius Kabi ne convient pas au traitement de la méningite, car les concentrations d'antibiotique atteintes dans le liquide céphalo-rachidien sont trop faibles.

Ce médicament contient de l'alcool benzylique, qui peut provoquer des réactions allergiques. L'alcool benzylique a été associé au risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelé « gasping syndrome ») chez les jeunes enfants. Par conséquent, le médicament ne doit pas être administré aux nouveau-nés (âgés de moins de 4 semaines), sauf si le professionnel de la santé le recommande.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire du professionnel de santé. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans l'organisme et provoquer des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »). Cela devrait être envisagé chez les femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez les patients atteints d'une maladie du foie ou des reins.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Antagoniste de la vitamines K

Augmentation des testes de la coagulation (PT / INR) et / ou des saignements, ont été rapportés chez des patients traités par la clindamycine en association avec un antagoniste de la vitamine K (warfarine, acénocoumarol et la fluindione). Les tests de coagulation, par conséquent, doivent être fréquemment surveillés chez les patients traités par Antagoniste de la vitamines K.

Si possible, il ne faut pas associer Clindamycine Fresenius Kabi à l'érythromycine car en ce qui concerne l'action antibactérienne, on a observé un effet antagoniste en milieu *in vitro*.

Il existe une résistance croisée des pathogènes à l'égard de la clindamycine et de la lincomycine.

En raison de ses propriétés neuromusculaires bloquantes, Clindamycine Fresenius Kabi peut renforcer l'effet des myorelaxants. Il en résulte que des incidents inattendus et potentiellement fatals peuvent survenir durant une chirurgie.

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5, en son principal métabolite, le sulfoxyde de clindamycine et son métabolite mineur, la N-desméthylclindamycine. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces iso-enzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, surveiller la perte d'efficacité. Des études in vitro indiquent que la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A1 ou CYP2D6 et n'inhibe que modérément le CYP3A4. Par conséquent, les interactions cliniquement importantes entre la clindamycine et les médicaments associés administrés conjointement avec les médicaments métabolisés par ces enzymes CYP sont peu probables.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse :

Une étude de large envergure, réalisée chez des femmes enceintes et au cours de laquelle environ 650 nouveaux-nés exposés durant le premier trimestre de la grossesse ont été examinés, n'a révélé aucune augmentation du taux de malformations. Néanmoins, il n'existe aucune donnée adéquate concernant la sécurité d'emploi de la clindamycine pendant la grossesse.

La clindamycine traverse le placenta. On présume que des concentrations induisant un effet thérapeutique peuvent être atteintes chez le fœtus. En cas d'utilisation pendant la grossesse, il faut évaluer soigneusement la balance risques/bénéfices.

##### Allaitement :

La clindamycine s'élimine dans le lait maternel humain. On ne peut donc exclure la possibilité de sensibilisation, de diarrhée et de colonisation des membranes muqueuses par des levures chez les enfants allaités. En cas d'utilisation pendant l'allaitement, il faut évaluer soigneusement la balance risques/bénéfices.

##### La fertilité

Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet sur la fertilité. Il n'y a pas de données sur l'influence de la clindamycine sur la fertilité chez l'homme.

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

Des effets indésirables tels que des vertiges, une somnolence et des céphalées, peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

On a observé des cas isolés d'effets indésirables (par ex. choc anaphylactique) (voir rubrique 4.8.) rendant les patients incapables de participer activement au trafic routier, de manipuler des machines et de travailler sans prendre les précautions adéquates, en raison d'une instabilité.

#### **4.8. Effets indésirables**

- a) Résumé tabulaire des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Le groupe de fréquences est défini en utilisant 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 ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	<b>Très rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Inconnu</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>		colite pseudo-membraneuse associée aux antibiotiques*				Colite à <i>Clostridium difficile</i> *, infection vaginale*
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Agranulocytose*, neutropénie*, thrombocytopénie*, leucopénie*, éosinophilie				
<b>Affections du système immunitaire</b>				Fièvre médicamenteuse, réaction d'hypersensibilité à l'alcool benzylique (« gasping syndrome »)	Réaction anaphylactique*	Choc anaphylactique*, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité*
<b>Affections du système nerveux</b>			dysgueusie, Effet bloquant neuromusculaire			somnolence, vertiges, maux de tête
<b>Affections cardiaques</b>			Arrêt cardio-respiratoire <sup>§</sup>			
<b>Affections vasculaires</b>		Thrombophlébite	Hypotension <sup>§</sup>			

<b>Affections gastro-intestinales</b>	diarrhée, douleurs abdominale, vomissements, nausées,		.			
<b>Affections hépatobiliaires</b>					hépatite transitoire avec jaunisse cholestatique..	jaunisse*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		exanthème maculopapuleux, exanthème morbilliforme*, urticaire		nécrolyse épidermique toxique (TEN) *, syndrome de Stevens Johnson (SJS) *, syndrome de Lyell, œdème de Quincke*, exfoliation*, dermatite* dermatite bulleuse*, érythème polymorphe, prurite, vaginite	éruption cutanée et formation de cloques (réaction d'hypersensibilité )	réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptôme systémique (DRESS) *, pustulose exanthématique généralisée aiguë (PEAG)*,
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>					Polyarthrite	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						Lésion rénale aiguë#
<b>Affections généraux et anomalies au site d'administration</b>			Douleur, abcès au site d'injection			irritation du site d'injection*
<b>Investigations</b>		Test de la fonction hépatique anormal				

\* ADR identifié post-marketing

#voir rubrique 4.4

§ Des cas rares ont été rapportés après une administration intraveineuse trop rapide (voir rubrique 4.2).

#### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

### **4.9. Surdosage**

A ce jour, aucun symptôme de surdosage n'a été observé. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale s'avèrent inefficaces. On ne connaît aucun antidote spécifique. Clindamycine Fresenius Kabi s'administre par voie i.m. ou i.v., et le lavage gastrique s'avère donc inutile.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

#### Classe pharmacothérapeutique

Antibactériens à usage systémique; Lincosamides

#### Code ATC

J01FF01

#### Mécanisme d'action

La clindamycine se lie à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et inhibe la synthèse protéique. La clindamycine exerce principalement une action bactériostatique.

#### Effets pharmacodynamiques

L'efficacité dépend essentiellement de la période de temps au cours de laquelle les taux de substance sont supérieurs à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène.

#### Mécanisme(s) 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 de plus en plus à la sous-unité 23S de l'ARNr (appelée résistance constitutive de type MLS<sub>B</sub>), où l'affinité de liaison de la clindamycine au ribosome est fortement réduite.

La majorité des *S. aureus* résistants à la méthicilline (MRSA) présentent la résistance constitutive de type MLS<sub>B</sub> et sont donc résistants à la clindamycine. Les infections causées par des staphylocoques résistants aux macrolides ne doivent pas être traitées par la clindamycine, même lorsqu'une sensibilité in vitro a été démontrée, car la thérapie peut donner lieu à la sélection de mutants présentant une résistance constitutive de type MLS<sub>B</sub>.

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

### **Valeurs limites**

On utilise les séries de dilution habituelles pour tester la clindamycine. On a défini les concentrations minimales inhibitrices suivantes pour les germes sensibles et résistants :

EUCAST (Version 6.0, valide au 01/01/2016)

Valeurs critiques cliniques

Pathogène	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>1,2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococci</i> groupe des Viridans <sup>3</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Anaérobies Gram-négatifs	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Anaérobies Gram-positifs	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<p><sup>1</sup> La résistance inductible à la clindamycine peut être détectée par un test d'antagonisme de l'activité de clindamycine en présence d'un macrolide. Si un antagonisme n'est pas détecté, rapporter l'agent pathogène comme sensible. Si un antagonisme est détecté, une résistance de type inductible est rapportée et le commentaire suivant pourrait être ajouté « La Clindamycine peut toujours être utilisée pour un traitement à court terme pour des infections peu sévères de la peau et des tissus mous car le développement d'une résistance constitutive est peu probable pendant ce type de traitement »</p> <p><sup>2</sup> L'importance clinique de la résistance inductible à la clindamycine dans le traitement associé aux infections sévères à <i>S. pyogenes</i> n'est pas connue.</p> <p><sup>3</sup> La résistance inductible à la clindamycine peut être détectée par un test d'antagonisme de l'activité de clindamycine en présence d'un macrolide. Si un antagonisme n'est pas détecté, rapporter l'agent pathogène comme sensible. Si un antagonisme est détecté, une résistance de type inductible est rapportée.</p>		

Prévalence de résistance acquise

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, lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité du médicament s'avère incertaine dans au moins certains types d'infections, il faut demander l'avis d'un expert. Particulièrement dans les infections sévères et en cas d'échec de la thérapie, il est conseillé d'établir un diagnostic microbiologique avec vérification du pathogène et de sa sensibilité par rapport à la clindamycine.

<b>Espèces généralement sensibles</b>	
<b><i>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</i></b>	
<i>Actinomyces israelii</i> <sup>o</sup>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	

Streptococci du groupe „viridans“ ^	
<b>Micro-organismes anaérobies</b>	
<i>Bacteroides</i> spp. ° (sauf <i>B. fragilis</i> )	
<i>Clostridium perfringens</i> °	
<i>Peptoniphilus</i> spp.	
<i>Fusobacterium</i> spp. °	
<i>Peptostreptococcus</i> spp	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
<i>Veillonella</i> spp. °	
<b>Autres micro-organismes</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> °	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °	
<i>Gardnerella vaginalis</i> °	
<i>Mycoplasma hominis</i> °	

<b>Espèces dont la résistance acquise peut poser un problème</b>	
<b>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline) <sup>+</sup>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Staphylococcus hominis</i>	
<i>Streptococcus agalctiae</i>	
<b>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>§</sup>	

<b>Micro-organismes anaérobies</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	

<b>Organismes présentant une résistance intrinsèque</b>	
<b>Micro-organismes aérobies Gram-positifs</b>	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<b>Micro-organismes aérobies Gram-négatifs</b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i> spp.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Micro-organismes anaérobies</b>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<b>Autres micro-organismes</b>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

° Aucune donnée actuelle n'était disponible au moment de la parution des tableaux. La littérature primaire, la littérature scientifique standard et les recommandations thérapeutiques supposent l'existence d'une sensibilité.

§ La sensibilité intrinsèque de la plupart des isolats révèle une résistance intermédiaire.

+ Au moins au niveau régional, on révèle des taux de résistance supérieurs à 50 %.

^ Dénomination commune pour un groupe hétérogène d'espèces streptocoques. Le taux de résistance peut varier selon l'espèce streptocoque présente.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il ne faut faire une distinction qu'entre les dérivés de la clindamycine utilisés jusqu'au moment de l'absorption et le clivage des esters. Ensuite, la clindamycine est présente dans l'organisme sous forme d'une base libre (forme active). Il faut considérer les esters comme étant des précurseurs médicamenteux.

Le phosphate de clindamycine est un ester soluble dans l'eau destiné à une administration parentérale. Après injection intramusculaire de 300 mg, les concentrations sériques maximales après 3 heures sont d'environ 6 µg/ml ; après administration intraveineuse de 300 mg, les concentrations sériques moyennes après une heure sont d'environ 4 à 6 µg/ml.

### **Distribution**

Le degré de liaison de la clindamycine aux protéines plasmatiques dépend de la concentration et se situe dans l'intervalle thérapeutique, compris entre 40 et 94 %.

La clindamycine se distribue facilement dans les tissus, traverse la barrière placentaire et s'élimine dans le lait maternel. Même si les méninges sont enflammées, la diffusion dans l'espace sous-arachnoïdien s'avère inadéquate. De fortes concentrations sont atteintes dans le tissu osseux, le liquide synovial, le liquide péritonéal, le liquide pleural, les expectorations et le pus. On rapporte les concentrations sériques suivantes de la substance active à divers endroits : 40 % (20 – 75 %) dans le tissu osseux, 50 % dans le liquide synovial, 50 % dans le liquide péritonéal, 50 à 90 % dans le liquide pleural, 30 à 75 % dans les expectorations et 30 % dans le pus.

### **Métabolisme**

La clindamycine est principalement métabolisée dans le foie. Des études in vitro sur des microsomes hépatiques et intestinaux humains ont indiqué que la clindamycine est principalement oxydée par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP3A5, pour former du sulfoxyde de clindamycine et un métabolite mineur, la N-déméthylclindamycine.

La demi-vie sérique de la clindamycine est d'environ 3 heures chez les adultes et d'environ 2 heures chez les enfants. En présence d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, la demi-vie est prolongée.

Certains métabolites sont microbiologiquement actifs (N-déméthyl et sulfoxyde). Les médicaments agissant en tant qu'inducteurs enzymatiques au niveau du foie raccourcissent le temps moyen de séjour de la clindamycine dans l'organisme.

### **Élimination**

La clindamycine s'élimine par voie fécale (2/3 de la dose) et urinaire (1/3 de la dose). Moins de 10 % de la dose s'éliminent par voie urinaire, sous forme inchangée.

La dialyse ne permet pas l'élimination de clindamycine.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les symptômes d'une intoxication consistent en une activité réduite des animaux et en des convulsions.

Après l'administration de doses répétées (i.m.) de clindamycine chez des chiens, on a rapporté une augmentation des taux de SGOT et de SGPT, ainsi qu'une légère augmentation du poids hépatique sans modifications morphologiques documentées. L'administration à long terme de clindamycine chez le chien a induit des lésions au niveau de la muqueuse gastrique et de la vésicule biliaire.

On a observé des réactions locales à l'endroit d'injection (inflammations, hémorragies et lésions tissulaires) après une administration intramusculaire et sous-cutanée. Néanmoins, les concentrations de solution administrée dépassaient largement les concentrations thérapeutiques maximales.

### Mutagenicité et potentiel carcinogène

Les études réalisées in vitro et in vivo n'ont révélé aucun potentiel mutagène de la clindamycine. Aucune étude de long terme évaluant le potentiel carcinogène de la clindamycine n'a été réalisée chez l'animal.

### Toxicité sur les fonctions de reproduction

Des études réalisées avec la clindamycine chez le rat et la souris n'ont fourni aucun élément indiquant une quelconque altération de la fertilité ou des propriétés embry/foetotoxiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Alcool benzylique -  
Edétate disodique  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

Les substances actives suivants sont physiquement incompatibles avec Clindamycine Fresenius Kabi : ampicilline, phénytoïne sodique, barbituriques, aminophylline, gluconate de calcium, ciprofloxacine, sulfate de magnésium, ceftriaxone sodique, diphénylhydantoïne, chlorhydrate d'idarubicine et chlorhydrate de ranitidine. Les solutions de sels de clindamycine présentent un pH faible et on peut raisonnablement s'attendre à une incompatibilité avec les préparations alcalines ou les médicaments instables à faible pH.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Avant ouverture:

18 mois

#### Après dilution:

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période de 48 heures, à une température de 25 °C avec des solutions standard de chlorure de sodium 0,9 %, de ringer lactate et de glucose 5 %.

Du point de vue microbiologique, une fois dilué, il faut utiliser immédiatement le produit. Si ce n'est pas le cas, les délais de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur. Normalement, ces délais ne devraient pas dépasser 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution s'est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture et dilution du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoules en verre clair de type I.

2 ml :

Conditionnements : 5 ou 10 ampoules

4 ml :

Conditionnements : 5 ou 10 ampoules

6 ml :  
Conditionnements : 5 ou 10 ampoules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Clindamycine Fresenius Kabi **doit** être dilué avant l'administration IV (ne pas dépasser 18 mg de clindamycine par ml) et doit être perfusé sur une période d'au moins 10 à 60 minutes (ne pas dépasser 30 mg/min). Il ne peut jamais s'injecter sous forme d'un bolus IV.

<u>Dose :</u>	<u>Diluant :</u>	<u>Temps de perfusion minimum :</u>
300 mg	50 ml	10 minutes
600 mg	50 ml	20 minutes
900 mg	50-100 ml	30 minutes
1200 mg	100 ml	60 minutes

Clindamycine Fresenius Kabi peut être dilué au moyen d'une solution de chlorure de sodium 0,9 %, d'une solution de glucose 5 % ou d'une solution de Ringer lactate.

L'administration intramusculaire est indiquée lorsque la perfusion intraveineuse s'avère impossible pour quelque raison que ce soit.

Seulement destiné à un usage unique

Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation et également après dilution. N'utilisez pas Clindamycine Fresenius Kabi si vous remarquez des particules ou une forte coloration de la solution.

Seules des solutions limpides exemptes de particules visibles doivent être utilisées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi n.v./s.a.

Brandekensweg 9

2627 Schelle

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 345125 (2 ml)

BE 345134 (4 ml)

BE 345143 (6 ml)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Premier autorisation: 22/07/2009

Renouvellement: 19/01/2013

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2021

