Dalacin C

RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dalacin C 150 mg gélules
Dalacin C 300 mg gélules
Dalacin C 300 mg solution injectable
Dalacin C 600 mg solution injectable
Dalacin C 900 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dalacin C 150 mg - 300 mg gélules
La substance active est la clindamycine. Elle se présente sous forme de chlorhydrate de clindamycine (162,87 mg ou 325,75 mg), ce qui correspond à 150 mg ou 300 mg de clindamycine.

Dalacin C 300 mg - 600 mg - 900 mg solution injectable
La substance active est la clindamycine. Elle se présente sous forme de phosphate de clindamycine (178,23 mg), ce qui correspond à 150 mg de clindamycine par ml.

Excipients à effet notoire :

Dalacin C gélules
Chaque gélule à 150 mg et 300 mg contient respectivement 200 mg et 260 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Dalacin C solution injectable
La solution injectable contient de l'alcool benzylique (9,45 mg/ml) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules :
150 mg : gélule de couleur blanche, remplie de poudre blanche et portant les mentions « Clin 150 » et « Pfizer »
300 mg : gélule de couleur lavande, remplie de poudre blanche et portant les mentions « Clin 300 » et « Pfizer »

Solution injectable :
Solution claire, incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La clindamycine est indiquée dans le traitement des infections graves, provoquées par des germes aérobies à Gram positif, sensibles à la clindamycine, tels que les streptocoques, les pneumocoques et les staphylocoques, ou par des bactéries anaérobies sensibles (voir rubrique 5.1) :

1. Infections des voies respiratoires supérieures: sinusite chronique induite par des germes anaérobies.
   La clindamycine peut être utilisée dans certains cas d'otite moyenne chronique suppurante ou comme traitement d'appoint avec un antibiotique actif contre les organismes aérobies à Gram négatif. Les infections induites par *H. influenzae* ne constituent pas une indication (voir rubrique 5.1).
   La clindamycine peut aussi être utilisée en cas de pharyngo-amygdalite récurrente.
2. Infections des voies respiratoires inférieures telles qu'épisodes infectieux de bronchite chronique et de pneumonie.
3. Infections graves de la peau et des tissus mous induites par des germes sensibles.
4. Infections osseuses et articulaires telles qu'ostéomyélite et arthrite septique.
5. Infections gynécologiques sévères du petit bassin telles que maladie inflammatoire pelvienne (MIP). La clindamycine peut aussi être utilisée en monothérapie en cas de cervicite due à *Chlamydia trachomatis*.
6. Infections intra-abdominales telles que péritonite et abcès abdominal.
7. Septicémie et endocardite.
   Certains cas sélectionnés de septicémie et/ou d'endocardite dus à des germes sensibles répondent bien à un traitement par clindamycine. Néanmoins, pour traiter ces infections, il faut souvent choisir des médicaments bactéricides.
8. Infections dentaires telles qu'abcès péridentaire et parodontite.
9. Encéphalite toxoplasmique chez les patients sidéens. Chez les patients qui ne supportent pas le traitement habituel, la clindamycine peut être utilisée en combinaison avec la pyriméthamine.
10. Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients sidéens. Chez les patients qui ne supportent pas le traitement habituel, la clindamycine peut être utilisée en combinaison avec la primaquine.
11. La malaria, y compris le *Plasmodium falciparum* multi-résistant, en combinaison avec la quinine.

Comme pour les autres antibiotiques, des informations concernant la prévention de la résistance locale ainsi que les recommandations officielles concernant la prescription des antibiotiques doivent être consultées avant la prescription de clindamycine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie et le mode d'administration doivent être déterminés en fonction de la sévérité de l'infection, de l'état du patient et de la sensibilité du germe pathogène.

Il est conseillé d'avaler les gélules entières avec un verre d'eau entier au moins 30 minutes avant de s'allonger afin d'éviter une irritation œsophagienne.

Le phosphate de clindamycine par voie intramusculaire (I.M.) ne doit pas être dilué.

Le phosphate de clindamycine par voie intraveineuse (I.V.) doit être dilué (voir « Dilution pour utilisation I.V. et vitesse de perfusion I.V. ci-dessous »).

Adultes

Solution injectable de phosphate de clindamycine (administration I.M. ou I.V.) :
La dose journalière habituelle de phosphate de clindamycine est de 2 400 à 2 700 mg, en 2, 3 ou 4 prises égales, pour les infections intra-abdominales, les infections du bassin chez la femme et les autres infections graves, habituellement en combinaison avec un antibiotique actif sur les germes aérobies à Gram négatif.

Les infections moins compliquées dues à des germes plus sensibles peuvent répondre à des doses plus faibles de 1 200 à 1 800 mg par jour réparties en 3 ou 4 prises égales.

Chez l'adulte, des doses allant jusqu'à 4 800 mg par jour ont été administrées avec succès.

Il est déconseillé d'administrer plus de 600 mg à la fois par voie intramusculaire.

Traitement de la maladie inflammatoire pelvienne (MIP): phosphate de clindamycine I.V., 900 mg toutes les 8 heures, combiné avec un antibiotique actif sur le spectre des germes à Gram négatif (par ex., 2 mg/kg de gentamicine suivis de 1,5 mg/kg toutes les 8 heures) chez les patients dont la fonction rénale est normale. Administrez ce traitement pendant au moins 4 jours. A partir du moment où se manifeste une amélioration clinique, le traitement doit encore être poursuivi pendant 2 jours. Ensuite, on administrera 1 800 mg par jour de chlorhydrate de clindamycine par voie orale, en plusieurs prises, jusqu'à une durée totale de traitement de 10 à 14 jours.

Gélules de chlorhydrate de clindamycine (administration orale) :
La posologie journalière habituelle est de 600 à 1 800 mg répartis en 3 ou 4 prises.
Dans le cas exceptionnel du traitement d'une infection récurrente à streptocoques β-hémolytiques: 300 mg 2 fois par jour pendant au moins 10 jours.
Cervicite induite par *Chlamydia trachomatis*: 1 800 mg par jour répartis en plusieurs prises pendant 10 à 14 jours.

Population pédiatrique (chez les enfants âgés de plus de 1 mois) :
La clindamycine doit être dosée en fonction du poids corporel total, indépendamment de l'obésité (voir rubrique 5.2).

Solution injectable de phosphate de clindamycine (administration I.M. ou I.V.) :
20 à 40 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises égales.

Gélules de chlorhydrate de clindamycine (*uniquement pour les enfants capables d'avaler les gélules*) :
8 à 25 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises égales.

Les gélules de clindamycine ne conviennent pas aux enfants qui sont dans l'incapacité de les avaler. Les gélules ne fournissent pas les doses en mg/kg appropriées.

Posologie en cas de trouble de la fonction rénale et/ou hépatique
Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sérum.

Chez les patients atteints de troubles fonctionnels hépatiques modérés à sévères, on a observé une prolongation de la demi-vie de la clindamycine. Lorsque la clindamycine est administrée toutes les 8 heures, il se produit rarement une accumulation. Par conséquent, on pense qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose.

Posologie pour des indications spécifiques :

Encéphalite toxoplasmique chez les patients sidéens :
Dalacin C Solution injectable ou Dalacin C Gélules à la dose de 600 à 1200 mg toutes les 6 heures pendant 2 semaines, suivies par une administration orale de 300 à 600 mg toutes les 6 heures. Le traitement total dure normalement 8 à 10 semaines. On doit administrer 25 à 75 mg par jour de pyriméthamine pendant 8 à 10 semaines par voie orale. En cas d'administration de doses plus élevées de pyriméthamine, on doit administrer 10 à 20 mg d'acide folique par jour.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients sidéens :
Dalacin C Solution injectable en perfusion intraveineuse à la dose de 600 à 900 mg toutes les 6 heures, ou Dalacin C Solution injectable en perfusion intraveineuse à la dose de 900 mg toutes les 8 heures, ou Dalacin C Gélules à la dose de 300 à 450 mg toutes les 6 heures pendant 21 jours, combinée avec 15 à 30 mg par jour de primaquine orale pendant 21 jours.

Malaria :
Paludisme simple / *P. falciparum* :
Adultes:
Sulfate de quinine: 650 mg par voie orale, trois fois par jour pendant 3 ou 7 jours ainsi que de la clindamycine: 20 mg de base/kg/jour par voie orale, répartie en trois prises par jour pendant 7 jours.

Population pédiatrique:
Sulfate de quinine: 10 mg/kg par voie orale, trois fois par jour pendant 3 ou 7 jours ainsi que de la clindamycine: 20 mg de base/kg/jour par voie orale, répartie en trois prises par jour pendant 7 jours.

Paludisme grave :
Adultes:
Gluconate de quinidine: Dose de charge de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 1-2 heures, puis 0,02 mg/kg/min en perfusion continue pendant au moins 24 heures (pour d'autres schémas posologiques, veuillez-vous référez à la notice de la quinidine). Une fois que la densité parasitaire est < 1% et que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale, le traitement doit être complété avec de la quinine par voie orale (posologie comme ci-dessus), ainsi qu'avec de la clindamycine: 20 mg de base/kg/jour par voie orale, répartie en trois prises par jour pendant 7 jours.
Si le patient n'est pas en mesure de prendre des médicaments par voie orale, administrez une dose de charge de clindamycine de 10 mg de base/kg en perfusion intraveineuse, suivie de 5 mg de base/kg en perfusion intraveineuse toutes les 8 heures. Éviter l'administration intraveineuse rapide. Passez à la clindamycine par voie orale (posologie orale comme ci-dessus) dès que le patient peut prendre des médicaments par voie orale. La durée du traitement est de 7 jours.

Population pédiatrique:
Gluconate de quinidine: Même posologie mg/kg et recommandations que pour les adultes, ainsi que de la clindamycine à 20 mg de base/kg/jour par voie orale, répartie en trois prises par jour pendant 7 jours. Si le patient n'est pas en mesure de prendre des médicaments par voie orale, administrez une dose de charge de clindamycine de 10 mg de base/kg en perfusion intraveineuse, suivie de 5 mg de base/kg en perfusion intraveineuse toutes les 8 heures. Éviter l'administration intraveineuse rapide. Passez à la clindamycine par voie orale (posologie orale comme ci-dessus) dès que le patient peut prendre des médicaments par voie orale. La durée du traitement est de 7 jours.

Mode d'administration

Dilution pour utilisation I.V. et vitesse de perfusion I.V.
La concentration de la clindamycine dans le diluant ne peut dépasser 18 mg par ml et la vitesse de perfusion ne peut pas être supérieure à 30 mg par minute (voir rubrique 4.8). La vitesse de perfusion normale est la suivante:

Dose	Diluant	Durée
300 mg	50 ml	10 min.
600 mg	50 ml	20 min.
900 mg	100 ml	30 min.
1 200 mg	100 ml	40 min.

Des perfusions intraveineuses de plus de 1200 mg en une heure sont déconseillées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à la lincomycine, à l'une des substances de la formulation ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas de méningite infectieuse (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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 forme injectable de phosphate de clindamycine contient de l'alcool benzylique (9,45 mg/ml). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions de type anaphylactoïde.
  L'administration intraveineuse d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur, a été associée à des effets indésirables graves et à des cas de décès dans la population pédiatrique, y compris chez les nouveau-nés. Ces effets indésirables se caractérisent par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration haletante, une insuffisance cardio-vasculaire et des anomalies hématologiques (syndrome haletant, « gasping syndrome »). Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit délivrent généralement des quantités d'alcool benzylique substantiellement plus faibles que celles rapportées en association avec le « gasping syndrome », la quantité minimale d'alcool benzylique engendrant une toxicité n'est pas connue. Il ne doit être utilisé que si cela est nécessaire et si aucune autre solution n'est envisageable. Si des volumes importants de ce produit doivent être administrés, il faudra faire preuve de prudence et un traitement court sera préférable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).
  Les prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer une toxicité.
  Les produits contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés chez les nouveau-nés, prématurés ou non, sauf si cela est absolument nécessaire.

- Le traitement antibactérien modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *Clostridioides 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 *Clostridioides 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.

- Il est important d'envisager un diagnostic de DACD chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après à l'administration d'antibactériens. Celle-ci peut évoluer vers une colite, y compris une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8), qui peut être légère à 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. Pour les cas modérés à sévères, les options suivantes doivent être envisagées : prise en charge par fluides et électrolytes, supplémentation protéique et traitement par un médicament antibactérien cliniquement efficace contre la colite à *Clostridioides difficile*. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation. Le diagnostic de colite associée aux antibiotiques est le plus souvent établi sur base des symptômes cliniques. Le diagnostic peut être confirmé par l'observation endoscopique d'une colite pseudo-membraneuse ou par la mise en évidence de *Clostridioides difficile* et des toxines dans les selles.

- Les médicaments qui arrêtent la motilité intestinale doivent être évités.

- La clindamycine doit être prescrite prudemment chez des personnes qui auparavant ont déjà souffert de maladies gastro-intestinales, en particulier de colite. Une colite associée aux antibiotiques et une diarrhée se produisent plus souvent et sous une forme plus sévère chez les patients affaiblis et/ou âgés.

- Etant donné que la clindamycine ne se diffuse pas adéquatement dans le liquide céphalo-rachidien, ce médicament ne peut pas être utilisé pour le traitement de la méningite (voir rubrique 4.3).

- Si le traitement est prolongé, des tests de la fonction hépatique et rénale doivent être effectués.

- 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).

- L'utilisation de phosphate de clindamycine peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles, en particulier des levures.

- **Administration intraveineuse : Le phosphate de clindamycine non dilué ne doit pas être injecté sous forme de bolus I.V.; il doit être perfusé sur une période d'au moins 10 à 60 minutes (voir rubrique 4.2).**

- Gélules orales: En raison du risque d'œsophagite et d'ulcère œsophagien, il est important de s'assurer du respect des recommandations d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.8).

- Il s'est avéré que la clindamycine possède des propriétés bloquantes neuromusculaires qui peuvent renforcer l'activité d'autres bloquants neuromusculaires. Chez les patients traités par ce type de médicaments, la clindamycine doit être utilisée prudemment (voir rubrique 4.5).

- Le phosphate de clindamycine doit être administré avec précaution aux patients hypersensibles.

- Chez les patients atteints de troubles rénaux et/ou hépatiques graves associés à de sévères anomalies métaboliques, la clindamycine doit être utilisée prudemment. Lorsque des doses élevées sont exigées, les taux sériques de clindamycine doivent être déterminés (voir rubrique 4.2).

- Les gélules contiennent du lactose et sont contre-indiquées 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).

- La solution injectable contient moins de 1mmol (23 mg) de sodium par dose, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un antagonisme (résistance inductible) entre la clindamycine et l'érythromycine peut être démontré *in vitro* pour un nombre de souches bactériennes qui sont résistantes aux macrolides. A cause d'un éventuel impact clinique, ces deux agents ne peuvent pas être utilisés simultanément à moins que des tests de sensibilité adéquats aient été effectués.

Il a été démontré que la clindamycine en injection possède des propriétés bloquantes neuromusculaires qui sont susceptibles de renforcer l'action d'autres bloquants neuromusculaires. En conséquence, la clindamycine doit être utilisée prudemment chez les patients prenant ce type de médicament tels que le vécuronium, le rocuronium, la gentamicine, le rapacuronium (avec du magnésium) ou le pancuronium. Des effets synergiques d'autres antibiotiques ensemble avec la clindamycine ont été décrits sur les curares. Une attention particulière est donc nécessaire lors de l'utilisation concomitante d'antibiotiques et de relaxants musculaires, car l'effet synergique déclenché par cette combinaison pourrait engendrer une relaxation encore plus profonde des muscles et retarder la récupération.

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 ralentie par des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A5 (par ex. le ritonavir, lopinavir, indinavir, cobicistat, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, jus de pamplemousse, nefazodone) 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 cliniquement pertinentes existent entre la clindamycine et des médicaments administrés de façon concomitante et métabolisés par ces enzymes CYP.

Anti-vitamines 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, des tests de coagulation doivent être réalisés fréquemment chez les patients traités par anti-vitamines K.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la clindamycine chez la femme enceinte pendant le premier trimestre de grossesse. La clindamycine traverse le placenta. Lors des études cliniques, l'utilisation chez la femme enceinte de Dalacin C et de clindamycine administrée par voie systémique pendant le deuxième et le troisième trimestre n'a pas entraîné une fréquence accrue d'anomalies congénitales. Les études effectuées sur l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La mise en garde suivante ne s'applique qu'à la *solution injectable:* L'alcool benzylique traverse le placenta (voir rubrique 4.4).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Dalacin C pendant le premier trimestre de la grossesse. L 'utilisation de Dalacin C pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse peut être envisagée après établissement du diagnostic adéquat par le médecin.

Allaitement

La clindamycine administrée par voie orale et parentérale a été mise en évidence dans le lait maternel, à des concentrations de < 0,5 à 3,8 µg/ml (50 à 100% du taux sérique est atteint dans le lait maternel (voir rubrique 5.2)).

La clindamycine est susceptible de provoquer des effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson allaité, tels que diarrhée ou sang dans les selles, ou rash. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant doivent être évalués au regard du besoin clinique du traitement par la clindamycine de la mère et des éventuels effets indésirables sur le nourrisson allaité de la clindamycine ou de la maladie sous-jacente de la mère. Si possible, Dalacin C ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Si la mère qui allaite a besoin de recevoir de la clindamycine par voie orale ou intraveineuse, on peut envisager d'interrompre temporairement l'allaitement pendant la durée du traitement de la mère. Si la clindamycine par voie orale est utilisé pendant l'allaitement, le nourrisson doit être surveillée de près afin de détecter tout effet indésirable au médicament. Si cela se produit, l'allaitement doit être interrompu.

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 (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur la fertilité chez l'homme.

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

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables identifiés lors de l'expérience des études cliniques et la pharmacovigilance par système de classe d'organe et fréquence. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont indiqués en italique. Les groupes de fréquence sont définis à l'aide de la convention suivante : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des effets indésirables

Système de classe d'organe	**Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000**	**Très rare < 1/10 000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations	*Colite pseudo-membraneuse* (voir rubrique 4.4), *Colite à Clostridioides difficile*				*Infection vaginale*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie[1,2]				*Agranulocytose, Neutropénie, Thrombocytopénie, Leucopénie*
Affections du système immunitaire				*Choc anaphylac-tique*†	*Réactions anaphylactoïdes, Réaction anaphylactique, Hypersensibilité*
Affections du système nerveux		Dysgueusie[1]			
Affections cardiaques†		Arrêt cardio-respiratoire†§			
Affections vasculaires†	Thrombophlébite†‡	Hypotension†§			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée[3], Douleurs abdominales[2]	Vomissements[2],Nausées		Colite	*Ulcère œsophagien*≠, Œsophagite*≠*
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques				*Ictère*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Rash maculo-papulaire*[4]	*Urticaire*, Érythème polymorphe[1], Prurit[1]			*Nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Angiocœdème, Dermatite exfoliatrice, Dermite bulleuse, Vasculite cutanée, Éruption morbilliforme,* *Exanthème intertrigineux et flexural symétrique lié au médicament*
Affections du rein et des voies urinaires					*Lésion rénale aiguë*#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration†		Douleur†‡, Abcès au point d'injection†‡			*Irritation au point d'injection*†‡

1 Fréquence pour les gélules: indéterminée
2 Fréquence pour la solution injectable: indéterminée
3 Fréquence pour la solution injectable: peu fréquent
4 Fréquence pour les gélules: peu fréquent

† S'applique seulement à la solution injectable
* S'applique seulement aux formes orales
≠ Apparition possible d'une œsophagite et d'un ulcère de l'œsophage, notamment en cas de prise en position couchée et/ou avec une petite quantité d'eau.
§ De rares cas ont été rapportés, à la suite d'une administration intraveineuse trop rapide (voir rubrique 4.2).
‡ Ces réactions peuvent être réduites au minimum en administrant les injections I.M. profondément et en évitant un cathétérisme prolongé de la même veine.
# Voir rubrique 4.4.

- Si une diarrhée survient durant le traitement, celui-ci doit être interrompu.
- En cas de graves réactions anaphylactoïdes, il faut intervenir immédiatement avec de l'épinéphrine (adrénaline), de l'oxygène et des stéroïdes administrés par voie intraveineuse. Si nécessaire, il faut également avoir recours à une ventilation mécanique, éventuellement avec intubation.
- L'utilisation du phosphate de clindamycine peut favoriser la prolifération de germes non sensibles, surtout de levures.

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
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La toxicité de la clindamycine n'est pas liée à la dose. En cas de surdosage, il n'y a pas de symptômes spécifiques. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sérum.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique – lincosamides
Code ATC : J01F F 01

Le principe actif est la clindamycine, un antibiotique semi-synthétique obtenu par 7-(S)-chloro-substitution du groupement 7-(R)-hydroxyle de la lincomycine.

Mécanisme d'action

La clindamycine est un antibiotique lincosamide qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes. Elle se lie à la sous-unité 50S du ribosome et en affecte l'assemblage et le processus de transfert. Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif *in vitro*, l'hydrolyse rapide *in vivo* convertit cette molécule en clindamycine antibiotique active. Aux doses habituelles, la clindamycine présente une activité bactériostatique *in vitro*.

Relation PK-PD

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

Résistance

La résistance à la clindamycine est le plus souvent due à des mutations au niveau du site de liaison de l'antibiotique ARNr ou à la méthylation de nucléotides spécifiques dans la sous-unité ARN 23S de la sous-unité 50S des ribosomes. Ces altérations peuvent déterminer la résistance croisée *in vitro* aux macrolides et streptogramines B (MLS phénotype B). La résistance est occasionnellement due à des modifications des protéines des ribosomes. La résistance à la clindamycine peut être inductible par des macrolides dans des isolats bactériens résistants aux macrolides. La résistance inductible peut être démontrée par un test de diffusion en milieu gélosé (diffusion en disque) ou dans un bouillon. Des mécanismes de résistance moins fréquemment observés impliquent la modification de l'antibiotique et de l'efflux actif. Il existe une résistance croisée complète entre la clindamycine et la lincomycine. Comme avec beaucoup d'antibiotiques, l'incidence de la résistance varie en fonction des espèces bactériennes et de la zone géographique. L'incidence de la résistance à la clindamycine est plus grande parmi les isolats staphylococciques résistants à la méticilline et les isolats pneumococciques résistants à la pénicilline que parmi les organismes sensibles à ces agents.
La clindamycine peut encore être utilisée pour le traitement à court terme des infections moins graves de la peau et des tissus mous, car il est peu probable qu'une résistance constitutive se développe au cours de ce traitement.

Activité antibactérienne en combinaison avec d'autres agents antibactériens

On a démontré un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine et les macrolides chimiquement apparentés. La clindamycine ne présente pas d'antagonisme avec les pénicillines.

Efficacité clinique contre des agents pathogènes spécifiques

Organismes fréquemment sensibles
Micro-organismes aérobies à Gram positif
Actinomyces israelii
Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)
Streptococcus agalactiae
Streptocoque du groupe Viridans
Micro-organismes anaérobies
Bacteroides spp. (à l'exclusion de *B. fragilis*)
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Autres micro-organismes
Chlamydia trachomatis
Clamydophila pneumoniae
Gardnerella vaginalis
Mycoplasma hominis
Fungi
Pneumocystis jirovecii
Protozoaires
Plasmodium falciparum
Toxoplasma gondii

Organismes pour lesquels une résistance acquise peut être un problème
Micro-organismes aérobies à Gram positif
Staphylococcus aureus (résistant à la méthicilline)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus pneumoniae
Micro-organismes anaérobies
Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.

Organismes naturellement résistants
Micro-organismes aérobies à Gram positif
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Micro-organismes aérobies à Gram négatif
Enterobacterales
Pseudomonas aeruginosa
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp.
Micro-organismes anaérobies
Clostridioides difficile
Autres micro-organismes
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Seuils des tests de sensibilité
Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la clindamycine et sont énumérés ci-dessous:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence de la résistance acquise
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction des zones géographiques et du temps pour certaines espèces et une information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Des conseils d'experts pourraient s'avérer nécessaires et devraient être recherchés lorsque la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de l'antibiotique dans au moins certains types d'infections est discutable.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La clindamycine est rapidement et presque totalement résorbée (90%) après administration orale. Le tableau ci-dessous décrit les taux plasmatiques moyens obtenus après administration orale de 150 mg chez l'adulte.

Voie d'administration et posologie	**Temps/taux plasmatiques en µg/ml**				
	45 min.	1 h.	2 h.	3 h.	6 h.
Orale, 150 mg HCl	2,5	2,48	1,88	1,51	0,7

La quantité résorbée après administration orale n'est pas significativement influencée par la prise simultanée d'aliments. La résorption peut cependant s'en trouver quelque peu ralentie.

Une à 3 heures après injection intramusculaire de 600 mg de phosphate de clindamycine, on observe des pics sériques de clindamycine de 9 µg/ml. Après perfusion intraveineuse de respectivement 300 mg en 10 min. et de 600 mg en 20 min., on obtient à la fin de la perfusion un pic sérique de respectivement 7 µg/ml et 10 µg/ml.

Le Tableau 1 donne les taux sériques moyens après administration de phosphate de clindamycine.
Les taux sériques de clindamycine peuvent être maintenus au-dessus des CMI *in vitro* pour la plupart des germes sensibles en administrant le phosphate de clindamycine en perfusion I.V. continue toutes les 8 à 12 heures chez l'adulte ou toutes les 6 à 8 heures chez l'enfant. On obtient un état d'équilibre après la troisième dose.

Tableau 1

Dose	Clindamycine µg/ml	Phosphate de clindamycine µg/ml
Adultes (après l'état d'équilibre)		
300 mg I.V. en 10 min. toutes les 8 h.	7	15
600 mg I.V. en 20 min. toutes les 8 h.	10	23
600 mg I.V. en 30 min. toutes les 6 h.	10,9	
600 mg I.V. en 30 min. toutes les 8 h.	10,8	
900 mg I.V. en 30 min. toutes les 8 h.	14,1	
900 mg I.V. en 30 min. toutes les 12 h.	11	29
1 200 mg I.V. en 45 min. toutes les 12 h.	14	49
300 mg I.M. toutes les 8 h.	6	3
600 mg I.M. toutes les 12 h.	9	3

Dose	Clindamycine µg/ml
Enfants (première dose) (1)	
5-7 mg/kg I.V. en 1 h.	10
3-6 mg/kg I.M.	4
5-7 mg/kg I.M.	8

(1) Les patients de ce groupe étaient traités pour des infections existantes.

Distribution

La liaison aux protéines représente entre 40 et 90% de la dose administrée. On n'a pu observer aucune accumulation lors de l'administration orale.

La clindamycine pénètre facilement dans la plupart des liquides organiques et des tissus. On atteint environ 40% (20-75%) du pic sérique dans le tissu osseux, 50-100% dans le lait maternel, 50% dans le liquide synovial, 30-75% dans les expectorations, 50% dans le liquide péritonéal, 40% dans le sang fœtal, 30% dans le pus, 50-90% dans le liquide pleural. La clindamycine ne pénètre cependant pas dans le liquide céphalo-rachidien, même pas en cas de méningite.

Biotransformation

La clindamycine a une demi-vie d'environ 1,5 à 3,5 heures. Cette demi-vie est un peu allongée chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale

est fortement réduite. Le schéma posologique ne doit cependant pas être adapté en cas de troubles fonctionnels rénaux ou hépatiques moyennement graves.

La clindamycine est métabolisée de manière relativement importante.

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.

Elimination

L'élimination dans l'urine représente 10 à 20% et l'excrétion dans les fèces environ 4% sous forme microbiologiquement active. Le reste est éliminé sous forme de métabolites biologiquement inactifs. L'élimination se fait principalement par la bile et les fèces.

Patients pédiatriques obèses âgés de 2 à moins de 18 ans et adultes obèses âgés de 18 à 20 ans
Une analyse des données pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques obèses âgés de 2 à moins de 18 ans et chez des adultes obèses âgés de 18 à 20 ans a démontré que la clairance de la clindamycine et le volume de distribution normalisé par le poids corporel total sont comparables, indépendamment de l'obésité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de fertilité effectuées chez les rats traités par clindamycine orale avec un maximum de 300 mg/kg/jour (environ 1,1 fois la dose humaine la plus élevée recommandée pour un adulte sur la base de mg/m^2) n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité ou la capacité d'accouplement.

Les études sur le développement de l'embryon et du fœtus chez le rat, après administration orale, et sur le développement de l'embryon et du fœtus chez le rat et le lapin, après administration sous-cutanée, n'ont montré aucune toxicité développementale, excepté à des doses ayant provoqué une toxicité maternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dalacin C 150 mg gélules :
Contenu de la gélule : amidon de maïs, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.
Gélule : dioxyde de titane (E 171), encre d'impression noire, gélatine.

Dalacin C 300 mg gélules :
Contenu de la gélule : amidon de maïs, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.
Gélule : érythrosine (E 127), carmin d'indigo (E 132), dioxyde de titane (E 171), encre d'impression noire, gélatine.

Dalacin C solution injectable :
Alcool benzylique, édétate disodique, eau pour injections.

6.2 Incompatibilités

Les médicaments suivants sont physiquement incompatibles avec la solution injectable de phosphate de clindamycine: ampicilline, phénytoïne sodique, barbituriques, aminophylline, gluconates calciques, sulfate de magnésium, ceftriaxone sodique et ciprofloxacine.

COMPATIBILITÉS:
Les solutions de phosphate de clindamycine dans du dextrose à 5% dans l'eau et dans des solutions de chlorure de sodium, auxquelles on ajoute un des antibiotiques suivants à la concentration habituelle, restent stables pendant au moins 24 heures: sulfate d'amikacine, aztréonam, naphate de céfamandole, céfazoline sodique, céfotaxime sodique, céfoxitine sodique, ceftazidime sodique, ceftizoxime sodique, sulfate de gentamicine, sulfate de nétilmicine, pipéracilline et tobramycine.
La compatibilité et la stabilité de ces mélanges peuvent varier en fonction de la concentration et d'autres conditions.

6.3 Durée de conservation

Gélules : 5 ans
Solution injectable : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Gélules et solution injectable :
Conserver à température ambiante (15°C-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

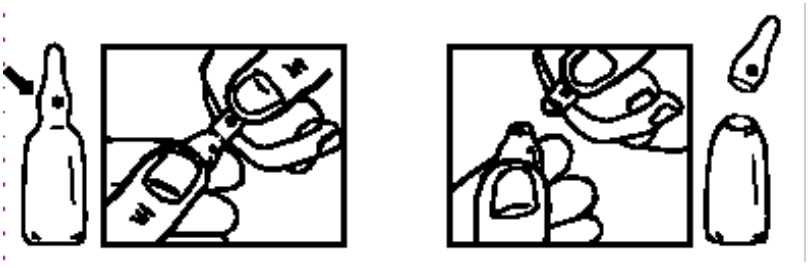
Gélules :
– Emballage de 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 25, 30, 40, 100 et 500 gélules à 150 mg en plaquette PVC/Aluminium.
– Emballage de 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 60, 100 et 500 gélules à 300 mg en plaquette PVC/Aluminium.

Solution injectable
Dalacin C 300 mg:
– Emballage de 1, 3, 5, 10 et 25 ampoules de 2 ml.
Dalacin C 600 mg:
– Emballage de 1, 3, 5, 6, 10 et, 25 ampoules de 4 ml.
Dalacin C 900 mg:
– Emballage de 1, 3, 6, 10 et 25 ampoules de 6 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS POUR L'OUVERTURE DE L'AMPOULE – SOLUTION INJECTABLE
Exercer une pression sur l'ampoule, la pointe tournée vers vous, comme indiqué sur le dessin.



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

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dalacin C 150 mg gélules : BE061765; LU 2009030221
Dalacin C 300 mg gélules : BE091122; LU 2009030222
Dalacin C 300 mg solution injectable : BE092224; LU 2009030223
Dalacin C 600 mg solution injectable : BE092215; LU 2009030224
Dalacin C 900 mg solution injectable : BE092206; LU 2009030225

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
Dalacin C 150 mg gélules : 26/03/1970
Dalacin C 300 mg gélules : 24/09/1974
Dalacin C 300, 600 et 900 mg solution injectable : 02/07/1974

Date de dernier renouvellement : 06/01/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026
26A19