

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLINDAMYCINE KABI 600 mg/4 ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clindamycine 600 mg

Sous forme de phosphate de clindamycine.

Pour 4 ml de solution injectable.

Excipients à effet notoire : sodium, alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clindamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

En curatif

Elles sont limitées aux infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles, dans leurs manifestations :

- ORL,
- bronchopulmonaires,
- stomatologiques,
- cutanées,
- génitales,
- ostéoarticulaires,
- abdominales post-chirurgicales,
- septicémiques,

à l'exception des infections méningées, même à germes sensibles, en raison d'une diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le LCR.

En prophylaxie

Pour les patients allergiques aux bêtalactamines, prophylaxie des infections post-opératoires en :

- neurochirurgie ;
- chirurgie digestive sous mésocolique en association avec un aminoside ;
- chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association avec un aminoside ;
- chirurgie gynécologique en association avec un aminoside ;
- amputation de membre en association avec un aminoside.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement curatif

- adultes : 600 à 2400 mg/24 heures, en 2, 3 ou 4 administrations ;
- enfants : 15 à 40 mg/kg/24 heures, en 3 ou 4 administrations.

Traitement prophylactique

L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

- Pour l'ensemble des chirurgies, sauf la chirurgie ORL et l'appendicectomie : injection de 600 mg IV à l'induction anesthésique, suivie d'une réinjection de la même dose toutes les 4 heures, jusqu'à la fin de l'intervention.
- Pour l'appendicectomie, une dose unique suffit.
- Pour la chirurgie carcinologique ORL, une injection de 600 mg toutes les 6 heures pendant 24 heures, sans excéder 48 heures.

Mode d'administration

Voie intramusculaire

L'administration intramusculaire de plus de 600 mg en une fois est déconseillée.

Voie intraveineuse

Ne jamais administrer par voie IV directe et toujours diluer préalablement dans une solution injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Le volume de dilution et la durée minimale de la perfusion seront déterminés en fonction de la dose administrée selon le schéma suivant :

Dose	Volume de dilution	Durée minimale de perfusion
300 mg	50 ml	10 minutes
600 mg	50 ml	20 minutes
900 mg	50 – 100 ml	30 minutes
1200 mg	100 ml	40 minutes

La concentration de clindamycine ne doit pas être supérieure à 18 mg/ml et la vitesse d'injection ne doit pas excéder 30 mg/min.

Pour les instructions concernant la reconstitution et dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, clindamycine, à la lincomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Des diarrhées dues à une colite pseudo-membraneuse peuvent survenir pendant ou après un traitement par la clindamycine (même plusieurs semaines après l'arrêt).

Ces diarrhées peuvent être graves si elles ne sont pas traitées par un antibiotique actif contre *Clostridium difficile*, producteur de toxines.

De telles diarrhées imposent l'arrêt immédiat de la clindamycine, ainsi qu'une antibiothérapie spécifique. L'administration d'inhibiteurs du péristaltisme intestinal est contre-indiquée.

Précautions d'emploi

Ne jamais administrer par voie IV directe.

Ne pas administrer aux colitiques (cf. rubrique « Mises en garde »).

A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.

Une augmentation des taux sériques et un allongement de la demi-vie d'élimination de la clindamycine ont été documentés chez l'insuffisant hépatique.

Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale.

Lésion rénale aiguë

En cas de traitement prolongé, des tests de la fonction hépatique et de la fonction rénale doivent être réalisés.

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).

Ce médicament contient 33,9 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 1,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 36 mg d'alcool benzylique par ampoule, équivalent à 9 mg/ml d'alcool benzylique.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Curarisants

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

- Ciclosporine

Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient, apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit, notamment, des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Vitamine K et antagonistes

Des patients traités par clindamycine en association avec des antagonistes de la vitamine K (par exemple, warfarine, acénocoumarol et fluindione) ont présenté des saignements et des résultats sanguins augmentés (temps de prothrombine et INR (International Normalized Ratio)). Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR chez les patients sous traitement anticoagulant oral.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clindamycine au cours de la grossesse. En effet, bien que les données cliniques soient rassurantes, elles sont en nombre limité et les données animales sont insuffisantes.

Allaitement

Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Manifestations digestives

- Douleurs abdominales, diarrhées persistantes (voir. rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi ») ;
- Nausées, vomissements ;
- Œsophagite ;
- *Manifestations hématologiques* ;
- Neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique.

Manifestations cutanées et allergiques

- Des réactions d'hypersensibilité telles que œdème de Quincke et anaphylaxie ont été signalées chez quelques sujets allergiques à la pénicilline ;
- De rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ont été associés à l'administration de clindamycine ;
- Prurit, éruptions cutanées, urticaire.

Hépatotoxicité

Bien qu'aucune relation directe entre administration de clindamycine et dysfonctionnement hépatique n'ait pu être établie, quelques cas d'ictères et de perturbation des fonctions hépatiques (transaminases) ont été signalés.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence «indéterminée»: Lésion rénale aiguë[#]

Voir rubrique 4.4

Effets indésirables liés aux modalités de l'injection

Après administration intraveineuse trop rapide (cf. rubrique « Posologie et Mode d'administration »), ont été observés de rares cas d'hypotension, voire d'arrêt cardiaque.

Cependant, la clindamycine administrée par voie intramusculaire est en règle générale parfaitement tolérée.

Quelques cas de thrombophlébite se sont manifestés.

Ces réactions peuvent être réduites en pratiquant des injections intramusculaires profondes et en évitant l'utilisation permanente de cathéter.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des lincosamides, code ATC : J01FF01.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale,

surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p><u>ESPECES SENSIBLES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif :</p> <p><i>Bacillus cereus</i> ?</p> <p><i>Corynebacterium diphtheriae</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i> (50-70%)</p> <p><i>Erysipelothrix</i></p> <p><i>Staphylococcus méti-S</i></p> <p><i>Saphylococcus méti-R*</i> (70-80%)</p> <p><i>Streptococcus B,</i></p> <p><i>Streptococcus non groupable</i> (30-40%)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (35-70%)</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (16-31%)</p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p><i>Campylobacter</i></p> <p>Anaérobies</p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Bacteroides</i> (5-30%)</p> <p><i>Capnocytophaga</i></p> <p><i>Clostridium</i> (autres que <i>perfringens</i> et <i>difficile</i>) (25-35%)</p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Eubacterium</i></p> <p><i>Fusobacterium</i></p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Mobiluncus</i></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> (20-30%)</p> <p><i>Porphyromonas</i></p> <p><i>Prevotella</i></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i> (5-15%)</p> <p><i>Veillonella</i></p> <p>Autres</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p><i>Leptospire</i></p> <p><i>Mycoplasma hominis</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>	
<p>Catégories</p>	
<p><u>ESPECES RESISTANTES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif :</p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i></p> <p>Entérocoques (autres que <i>Enterococcus faecium</i>)</p> <p><i>Listeria</i></p>	

<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Rhodococcus equi</i> .
Aérobies à Gram négatif
Bacilles à Gram négatif non fermentaires (<i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> ...)
<i>Branhamella catarrhalis</i>
Entérobactéries
Haemophilus
Legionella
Neisseria
Pasteurella
Anaérobies
<i>Clostridium difficile</i>
Autres
Mycobactéries
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

La clindamycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le phosphate de clindamycine, inactif *in vitro*, est rapidement hydrolysé *in vivo* en clindamycine active.

Concentration sérique : différents facteurs influencent les concentrations sériques, notamment la voie d'administration, la dose et un éventuel état pathologique.

Le tableau suivant illustre les pics de concentration atteints chez le sujet sain, après administration parentérale :

Voie	Dose(mg)	Tmax (heures)	Cmax (mcg/ml)
Intramusculaire	600	2	6,3 – 6,7
Intraveineuse	600	1/2	17

Chez les diabétiques, il a été signalé des concentrations sériques légèrement plus basses que chez le sujet sain.

La demi-vie biologique moyenne est de 2,5 heures.

Liaison aux protéines plasmatiques

Elle est importante : de l'ordre de 80 à 94 %.

Diffusion humorale et tissulaire

La clindamycine est distribuée dans les liquides extra et intra-cellulaires et a une très forte concentration tissulaire.

La diffusion dans le liquide céphalorachidien est très faible.

Biotransformation

Le métabolisme de la clindamycine est hépatique.

Excrétion

La clindamycine est principalement éliminée par la bile : les concentrations obtenues sont 2 à 6 fois plus importantes que les concentrations sanguines.

L'excrétion urinaire de la clindamycine correspond à environ 6,4% de la dose administrée. Les concentrations sériques de la clindamycine ne sont pas modifiées par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Edédate disodique, alcool benzylique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Il existe une incompatibilité physicochimique avec les médicaments suivants : ampicilline, phénytoïne, barbituriques, aminophylline, gluconate de calcium, sulfate de magnésium, ceftriaxone sodium, ciprofloxacine, diphénylhydantoïne, idarubicine hydrochloride et ranitidine hydrochloride.

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 : le produit doit être utilisé immédiatement. D'un point de vue microbiologique, une fois dilué, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant usage sont sous la responsabilité de l'utilisateur mais ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml de solution injectable en ampoules en verre transparent de type I. Boîte de 5 et 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5, PLACE DU MARIVEL, BATIMENT G

92316 SEVRES CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 572 943 8 0 : 4 ml en ampoule (verre). Boîte de 5 ampoules.
- 34009 572 944 4 1 : 4 ml en ampoule (verre). Boîte de 10 ampoules.

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

29 juillet 2008 (renouvellement illimité depuis le 29 juillet 2013).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21/10/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.