

**CLINDAMYCINE KABI 600 mg/4 ml, solution injectable.**  
**CLINDAMYCINE KABI 900 mg/6 ml, solution injectable.**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clindamycine ..... 600 mg  
Sous forme de phosphate de clindamycine.  
Pour 4 ml de solution injectable.

Clindamycine ..... 900 mg  
Sous forme de phosphate de clindamycine.  
Pour 6 ml de solution injectable.

Pour la liste complète des excipients, voir « Liste des excipients ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

## DONNEES CLINIQUES

### 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.

## 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 :

| <b>Dose</b> | <b>Volume de dilution</b> | <b>Durée minimale de perfusion</b> |
|-------------|---------------------------|------------------------------------|
| 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.

### **Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'allergie à la lincomycine ou à la clindamycine,
- en raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

### **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. « 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.

- Ce médicament contient du sodium, à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict : 33,9 mg par ampoule (pour Clindamycine 600 mg/4 ml) et 50,9 mg par ampoule (pour Clindamycine 900 mg/6 ml).

- Ce médicament contient de l'alcool benzylique, qui peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans : 36 mg par ampoule (pour Clindamycine 600 mg/4 ml) et 54 mg par ampoule (pour Clindamycine 900 mg/6 ml).

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

Association nécessitant une précaution 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.

## 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.

## Effets indésirables

### *Manifestations digestives*

- Douleurs abdominales, diarrhées persistantes (cf. « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi »),
- Nausées, vomissements,
- Oesophagite.

### *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'a pu être établie, quelques cas d'ictères et de perturbation des fonctions hépatiques (transaminases) ont été signalés.

### *Effets indésirables liés aux modalités de l'injection*

- Après administration intraveineuse trop rapide (cf. « 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.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des lincosamides.  
(J : Anti-infectieux) **J 01 FF 01**

### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

S ≤ 2 mg/l et R > 2 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) |
|---|--|
| <b><u>ESPECES SENSIBLES</u></b>   |  |
| <b>Aérobies à Gram positif :</b>  |  |
| <i>Bacillus cereus</i>  | ?  |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                                      |  |
| <i>Enterococcus faecium</i>   | (50-70%)   |
| <i>Erysipelothrix</i>   |  |
| <i>Staphylococcus méti-S</i>  |  |
| <i>Saphylococcus méti-R*</i>  | (70-80%)   |
| <i>Streptococcus B,</i>   |  |
| <i>Streptococcus non groupable</i>                                      | (30-40%)   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | (35-70%)   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | (16-31%)   |
| <b>Aérobies à Gram négatif</b>  |  |
| <i>Campylobacter</i>  |  |
| <b>Anaérobies</b>   |  |
| <i>Actinomyces</i>  |  |
| <i>Bacteroides</i>  | (5-30%)  |
| <i>Capnocytophaga</i>   |  |
| <i>Clostridium</i> (autres que <i>perfringens</i> et <i>difficile</i> ) | (25-35%)   |
| <i>Clostridium perfringens</i>  |  |
| <i>Eubacterium</i>  |  |
| <i>Fusobacterium</i>  |  |

| Catégories  | Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes) |
|---|--|
| <i>Gardnerella vaginalis</i><br><i>Mobiluncus</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Porphyromonas</i><br><i>Prevotella</i><br><i>Propionibacterium acnes</i><br><i>Veillonella</i><br><b>Autres</b><br>Chlamydia trachomatis<br>Leptospires<br>Mycoplasma hominis<br>Mycoplasma pneumoniae | <br><br><br>(20-30%)<br><br><br>(5-15%)                              |

| Catégories  |
|---|
| <b>ESPECES RESISTANTES</b><br><b>Aérobies à Gram positif :</b><br><i>Corynebacterium jeikeium</i><br>Entérocoques (autres que <i>Enterococcus faecium</i> )<br><i>Listeria</i><br><i>Nocardia asteroides</i><br><i>Rhodococcus equi</i> .<br><b>Aérobies à Gram négatif</b><br>Bacilles à Gram négatif non fermentaires<br>( <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> ...)<br><i>Branhamella catarrhalis</i><br>Entérobactéries<br>Haemophilus<br>Legionella<br>Neisseria<br>Pasteurella<br><b>Anaérobies</b><br><i>Clostridium difficile</i><br><b>Autres</b><br>Mycobactéries<br><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.

## 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.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

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

### **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.

### **Durée de conservation**

Avant ouverture : 2 ans.

Après dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

### **Précautions particulières de conservation**

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

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.

### **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.

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

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5, place du Marivel  
92316 Sèvres cedex

### **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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.

34009 573 630 3 1 : 6 ml en ampoule (verre). Boîte de 5 ampoules.

34009 573 632 6 0 : 6 ml en ampoule (verre). Boîte de 10 ampoules.

Liste I. Agrées collectivités.

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION : 29/07/2008.**

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 26/01/2009.**