



DALACINE® 600mg
Solution injectable
B/1/4ml
Phosphate de clindamycine

Date: 11/2023. Version 0.09

Pays de référence : France

TUNISIE

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DALACINE 600 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate de clindamycine

Quantité correspondant à clindamycine600,0 mg

Pour une ampoule de 4 ml.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 37,8 mg d'alcool benzylique par ampoule, équivalent à 9,45 mg/ml d'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 bêta-lactamines, 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

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.

Population pédiatrique

La posologie de clindamycine chez les enfants est à adapter en fonction du poids corporel total, indépendamment d'une obésité.

Chez l'enfant : 15 à 40 mg/kg/24 heures, en 3 ou 4 administrations.

Mode d'administration

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 (voir rubrique 4.4).

Voie intramusculaire

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

Si la dilution est indispensable pour la voie IV, ceci n'est pas le cas pour la voie IM. Par ailleurs la dilution ne serait pas adaptée pour cette voie d'administration.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active, ainsi qu'à la lincomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les enfants de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique, voir rubrique 4.4,
- en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Colites associées aux antibiotiques

Des colites pseudo-membraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été observées avec pratiquement tous les agents antibactériens dont la clindamycine (voir rubrique 4.8) ; leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, la clindamycine doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié notamment un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions cutanées graves, telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par clindamycine. En cas d'hypersensibilité ou de réaction cutanée grave, la clindamycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être mis en place (voir rubriques 4.3 et 4.8).

La clindamycine est à utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de clindamycine.

Insuffisance hépatique

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

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).

Traitement à long terme

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

L'administration d'antibiotiques notamment en cas d'utilisation prolongée, est associée à l'émergence et à la sélection de bactéries de sensibilité diminuée ou au développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans le traitement de la méningite car la clindamycine ne diffuse pas de manière suffisante dans le liquide céphalo-rachidien (voir rubrique 4.1).

Effets indésirables liés à l'administration intraveineuse/intramusculaire

- des cas d'hypotensions voire d'arrêt cardiaque ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide (voir rubrique 4.2)
- des cas de thrombophlébites ont été aussi observés
- après administration intramusculaire, la clindamycine est en règle générale bien tolérée

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

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 2). Le conservateur alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance peuvent être plus susceptibles de développer une toxicité (voir rubrique 4.3). Si l'utilisation d'une formulation contenant de l'alcool benzylique de DALACINE s'avère nécessaire, il est important de prendre en compte la charge métabolique quotidienne combinée d'alcool benzylique de toutes sources, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, 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

+ Antagonistes de la vitamine K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par clindamycine et après son arrêt.

+ Curares

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.

+ Inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure par le CYP3A5, pour former le métabolite majeur le sulfoxyde de clindamycine ainsi que le métabolite mineur la N-desméthylclindamycine. Par conséquent, les inhibiteurs des CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la surveillance d'une perte d'efficacité est nécessaire.

Des études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 et inhibe seulement modérément le CYP3A4. Par conséquent, les interactions cliniquement importantes entre la clindamycine et les médicaments co-administrés métabolisés par ces cytochromes sont peu probables.

+ Tacrolimus

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans les études de développement embryo-fœtal réalisées (voir rubrique 5.3), aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.

La clindamycine traverse le placenta.

Les données d'exposition de la clindamycine par voie systémique ou topique chez la femme enceinte au premier trimestre de grossesse sont limitées.

Les données disponibles lors d'une exposition lors des seconds et troisièmes trimestres sont nombreuses et il n'a pas été signalé d'augmentation du risque fœtal.

Cependant, ce médicament contient de l'alcool benzylique pouvant passer le placenta et le risque tératogène de l'alcool benzylique n'a pas été étudié. De plus, chez la femme enceinte, il existe un risque d'accumulation et de toxicité de l'alcool benzylique pouvant entraîner une acidose métabolique (voir rubrique 4.4).

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser DALACINE 600 mg, solution injectable en ampoule au cours de la grossesse.

Allaitement

Le passage de la clindamycine dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques pédiatriques après un usage systémique.

Cependant, ce médicament contient de l'alcool benzylique qui est susceptible de passer dans le lait maternel humain et un risque chez le nouveau-né ne peut être exclu. De plus, chez la femme allaitante, il existe un risque d'accumulation et de toxicité de l'alcool benzylique pouvant entraîner une acidose métabolique (voir rubrique 4.4).

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser DALACINE 600mg, solution injectable en ampoule au cours de l'allaitement. Si toutefois, l'allaitement est maintenu malgré le traitement par DALACINE 600 mg solution injectable, les signes suivants devront être surveillés : Diarrhée, présence de sang dans les selles, candidose, éruption cutanée chez le nourrisson allaité.

Fertilité

Les études de fertilité menées chez le rat recevant de la clindamycine n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

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

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

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables issus des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par système organe-classe et fréquence.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence puis par importance clinique en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe-classe	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	<i>Colite pseudo-membraneuse</i> [#]				<i>Colite à Clostridium difficile</i> [#] , Infection vaginale [#]
Affections hématologiques et du système lymphatique					Agranulocytose [#] , Neutropénie [#] , Thrombopénie [#] , Leucopénie [#] , Eosinophilie, Purpura thrombopénique
Affections du système immunitaire					Choc anaphylactique [#] , Réaction anaphylactique [#] , Réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et anaphylaxie chez quelques sujets allergiques à la pénicilline [#]
Affections du système nerveux		Dysgueusie			
Affections cardiaques		Arrêt cardiaque [§]			
Affections vasculaires	Thrombophlébite	Hypotension [§]			
Affections gastro-intestinales		Diarrhées, Nausées			Douleurs abdominales, Vomissements
Affections hépatobiliaires					Ictère [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions maculopapuleuses	Urticaire, Erythème polymorphe			Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) [#] , Syndrome de Steven Johnson (SSJ) [#] ,

		Prurit			Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) [#] , Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [#] Angioedème [#] , Dermatite exfoliative [#] , Dermatose bulleuse [#] , Eruptions morbilliformes [#]
Affections du rein et des voies urinaires					Lésion rénale aiguë*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleurs, Abscesses au site d'injection			Irritations au site d'injection [#]
Investigations	Anomalies des tests de la fonction hépatique				

* Voir rubrique 4.4

Données après commercialisation

§ De rares cas ont été rapportés après 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 le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9. Surdosage

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer efficacement la clindamycine du plasma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Lincosamides, code ATC : J01FF01.

La clindamycine est un antibiotique de la famille des lincosamides.

Mécanisme d'action

La clindamycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Aux doses habituelles, la clindamycine présente une activité bactériostatique *in vitro*.

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique

Le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie entre deux administrations (%T>CMI), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de la clindamycine.

Résistance

La résistance à la clindamycine est le plus souvent due aux mutations au site de fixation de l'antibiotique sur l'ARNr ou à la méthylation de nucléotides spécifiques de l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Ces altérations peuvent déterminer une résistance croisée *in vitro* aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLS_B).

Des mécanismes de résistance peuvent être dus à l'efflux actif.

La résistance à la clindamycine peut être inductible par des macrolides chez des souches bactériennes résistantes aux macrolides.

Il existe une résistance croisée complète entre la clindamycine et la lincomycine.

L'incidence de la résistance à la clindamycine est plus élevée parmi les souches de staphylocoques résistants à la méticilline et les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Concentrations critiques

Selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), les concentrations critiques de la clindamycine qui séparent les souches sensibles (S) des souches résistantes (R), sont les suivantes :

	Concentrations critiques des CMI (mg/L)	
Pathogène	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> spp.	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Streptococcus</i> Groupes A, B, C et G	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
Anaérobies à Gram positif à l'exception de <i>Clostridium difficile</i>	S ≤ 4 mg/L	R > 4 mg/L
Anaérobies à Gram négatif	S ≤ 4 mg/L	R > 4 mg/L
<i>Corynebacterium</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L

Spectre d'activité antibactérienne

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. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
<u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Staphylococcus</i> méticilline-sensible
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Campylobacter</i>
Anaérobies
<i>Actinomyces</i>
<i>Capnocytophaga</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Eubacterium</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Porphyromonas</i>
<i>Prevotella</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Veillonella</i>
Autres
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Leptospires
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<u>ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u>
(Résistance acquise $\geq 10\%$)
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Erysipelothrix</i>
<i>Staphylococcus</i> méticilline-résistant
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptocoques oraux
Anaérobies
<i>Bacteroides</i>
<i>Clostridium</i> (autres que <i>difficile</i> et <i>perfringens</i>)
<i>Mobiluncus</i>
<i>Peptococcus</i>
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<u>ESPÈCES NATURELLEMENT RESISTANTES</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Enterococcus</i> spp. (autres que <i>Enterococcus faecium</i>)
<i>Listeria</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Rhodococcus equi</i>

Aérobies à Gram négatif

Bacilles à Gram négatif non fermentaires

(Acinetobacter, Pseudomonas, ...)

Entérobactéries

*Haemophilus**Legionella**Branhamella catarrhalis**Neisseria**Pasteurella***Anaérobies***Clostridium difficile***Autres**

Mycobactéries

*Ureaplasma urealyticum***Activité anti-parasitaire**

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

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 (µg/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 intracellulaires et à une très forte concentration tissulaire.

La diffusion dans le liquide céphalorachidien est très faible.

Biotransformation

Le métabolisme de la clindamycine est hépatique.

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 ainsi qu'un métabolite mineur, la N-desméthylclindamycine.

Élimination

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.

Patients obèses

Une analyse de données pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques obèses et non obèses âgés de 2 à moins de 18 ans et chez des adultes obèses et non obèses âgés de 18 à 20 ans, a montré sur la base d'un modèle pharmacocinétique que la clairance et le volume de distribution de la clindamycine normalisés par le poids corporel total sont comparables indépendamment de l'obésité.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de développement embryo-fœtal oral chez les rats et dans les études de développement embryo-fœtal sous-cutané chez les rats et les lapins, aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.

Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'activité génotoxique. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec la clindamycine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool benzylique, édétate disodique, 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.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture, reconstitution et/ou dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml en ampoule (verre), boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- **6533061H** : 4 ml en ampoule (verre), boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 15 Juin 1989

Date de dernier renouvellement : 15 Juin 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 janvier 2023.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

Réservé à l'usage hospitalier.