

MONOGRAPHIE

Pr CRÈME VAGINALE DALACIN

Crème vaginale de clindamycine à 20 mg/g

(sous forme de phosphate de clindamycine)

Préparation vaginale antibactérienne

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :

16 juin 2016

Distr. par Laboratoires Paladin Inc.
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

N° de contrôle : 192194

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
STABILITÉ ET CONSERVATION	10
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
MICROBIOLOGIE	12
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES	18

CRÈME VAGINALE DALACIN
phosphate de clindamycine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Vaginale	20 mg de clindamycine/g (sous forme de phosphate de clindamycine)	La CRÈME VAGINALE DALACIN contient les ingrédients suivants : phosphate de clindamycine, monostéarate de sorbitane, polysorbate 60, propylèneglycol, acide stéarique, alcool cétostéarylique, palmitate de cétyle, huile minérale, alcool benzylique et eau purifiée. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) est indiquée pour le traitement de la vaginose bactérienne (anciennement connue sous les noms de vaginite à *Hæmophilus vaginalis*, vaginite à *Gardnerella vaginalis*, vaginite non spécifique, vaginite à *Corynebacterium* ou encore vaginose anaérobie).

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de la CRÈME VAGINALE DALACIN et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la vaginose bactérienne est en général fondé sur 4 critères : 1) présence de pertes vaginales homogènes et laiteuses; 2) désagréable odeur aminée de poisson accentuée par l'ajout de KOH à 10 % aux sécrétions vaginales; 3) pH des sécrétions vaginales supérieur à 4,5; et enfin 4), présence de bâtonnets courts adhérant aux cellules épithéliales dans les sécrétions vaginales. En général, si trois critères ou plus sont présents, on peut considérer que la patiente est atteinte de vaginose bactérienne.

La coloration de Gram des sécrétions vaginales constitue une autre méthode de diagnostic. Si la coloration de Gram révèle une absence ou une diminution marquée des morphotypes *Lactobacillus* (grands bâtonnets Gram⁺) et une prédominance des morphotypes *Gardnerella vaginalis*/*Bacteroides* (petits bâtonnets Gram⁻ ou Gram variable), on considère ces observations compatibles avec le diagnostic de vaginose bactérienne.

La présence d'autres agents pathogènes communément associés à la vulvovaginite (p. ex. *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans*) doit être exclue par les méthodes de laboratoire appropriées.

CONTRE-INDICATIONS

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) est contre-indiquée chez les patientes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux préparations contenant de la clindamycine, de la lincomycine ou tout autre composant de la crème (*voir* PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

La CRÈME VAGINALE DALACIN est également contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ou des antécédents de colite (y compris la colite pseudomembraneuse) post-antibiothérapie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La clindamycine doit être prescrite avec prudence chez les personnes allergiques.

Une résistance croisée peut apparaître entre la clindamycine et la lincomycine.

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) est réservée à l'administration intravaginale.

La CRÈME VAGINALE DALACIN contient des ingrédients qui peuvent brûler et irriter les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau froide.

Il faut aviser la patiente qu'elle ne doit pas avoir de relations sexuelles (par contact vaginal) et ne pas utiliser d'autres produits vaginaux (p. ex., des tampons ou des douches vaginales) pendant le traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN.

Il faut dire à la patiente que cette crème contient de l'huile minérale. L'huile minérale peut affaiblir la résistance des produits de latex ou de caoutchouc tels que les condoms ou les diaphragmes. Par conséquent, l'utilisation de ces produits dans les 72 heures suivant le traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN n'est pas recommandée.

Chez les patientes qui ont leurs règles, le traitement doit être reporté jusqu'à la fin des règles.

Le phosphate de clindamycine utilisé en préparation vaginale contenu dans la CRÈME VAGINALE DALACIN peut être absorbé par la peau en quantité suffisante pour produire des effets généraux. Environ 4 mg d'une dose de 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) sont absorbés par voie générale après l'administration par voie vaginale (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'emploi de la clindamycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Après l'utilisation de la préparation topique, 4 % de la dose appliquée est absorbée dans la circulation générale. Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris la crème vaginale de clindamycine. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Les MACD peuvent être réfractaires aux antibiotiques. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Sensibilité/résistance

Prescrire la CRÈME VAGINALE DALACIN à une patiente en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il ne faut pas utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN chez la femme enceinte, à moins que son administration ne soit absolument nécessaire et que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques auxquels pourrait être exposé le fœtus.

Nous ne disposons pas encore d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes durant le premier trimestre de la grossesse. On a étudié la CRÈME VAGINALE DALACIN chez des femmes dans leur deuxième trimestre de grossesse. On a constaté un travail anormal chez 1,1 % des patientes ayant été traitées pendant 7 jours par la CRÈME VAGINALE DALACIN, comparativement à 0 % chez les femmes qui n'avaient été traitées que pendant 3 jours et 0,5 % chez celles qui avaient reçu un placebo pendant 7 jours.

Lors des études de reproduction effectuées chez le rat et la souris au moyen de doses orales et sous-cutanées de clindamycine allant de 20 à 600 mg/kg/jour, on n'a décelé une diminution de la fertilité et des lésions fœtales dues à la clindamycine qu'aux doses ayant été associées à une toxicité maternelle. On a observé des cas de fente palatine chez des fœtus d'une lignée particulière de souris, mais cette réaction n'a été observée chez aucune autre lignée de souris ni aucune autre espèce et pourrait donc constituer un effet spécifique à cette lignée. Rappelons que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'être humain.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si la clindamycine est excrétée dans le lait maternel après l'administration par voie vaginale de phosphate de clindamycine. Cependant, on sait que la clindamycine administrée par voie orale ou parentérale passe dans le lait maternel. Par conséquent, comme le phosphate de clindamycine pourrait entraîner de graves réactions indésirables chez l'enfant nourri au sein, une évaluation complète des risques et des avantages doit être effectuée lorsqu'on envisage de prescrire la CRÈME VAGINALE DALACIN à une femme qui allaite. Environ 4 mg d'une dose de 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) sont absorbés par voie générale après l'administration par voie vaginale à la mère.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de la CRÈME VAGINALE DALACIN chez l'enfant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Femmes non enceintes : Dans le cadre d'essais cliniques effectués chez des femmes non enceintes, 1,8 % des 600 patientes ayant reçu la CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) pendant 3 jours et 2,7 % des 1325 patientes ayant suivi ce même traitement pendant 7 jours ont dû abandonner le

traitement en raison d'effets indésirables liés à l'usage du médicament. On a signalé des manifestations cliniques ayant un lien certain, probable, possible ou indéterminé avec la crème vaginale de phosphate de clindamycine administrée par voie vaginale chez 20,7 % (124/600) des patientes ayant suivi le traitement pendant 3 jours et chez 18,9 % (313/1660) des patientes ayant suivi le traitement pendant 7 jours. Les manifestations indésirables survenues chez 1 % ou plus des patientes soumises au traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN figurent au tableau 1.

Tableau 1 – Manifestations indésirables survenues chez 1 % ou plus des patientes non enceintes ayant reçu la CRÈME VAGINALE DALACIN		
Manifestation	3 jours N = 600 (%)	7 jours N = 1325 (%)
<u>Appareil génito-urinaire</u>		
Candidose vaginale	7,7	10,4
Vulvovaginite	6,0	4,4
Trouble vulvovaginal	3,2	5,3
Vaginite à <i>Trichomonas</i>	0	1,3
<u>Organisme dans son ensemble</u>		
Candidose (corporelle)	1,3	0,2

Parmi les autres manifestations signalées chez moins de 1 % des groupes ayant reçu la CRÈME VAGINALE DALACIN, notons les suivantes :

Organisme dans son ensemble : crampes abdominales, ballonnement abdominal, résultat anormal au test microbiologique, réaction allergique, dorsalgie, infections bactériennes, infections fongiques, douleurs abdominales généralisées, douleurs généralisées, halitose, céphalées, œdème inflammatoire, douleurs abdominales localisées et douleurs pelviennes.

Système nerveux central : étourdissements et vertiges.

Peau : érythème, éruption maculopapuleuse, candidose (épidermique), prurit (pas au point d'application), éruption et urticaire.

Système endocrinien : hyperthyroïdie.

Appareil génito-urinaire : dysurie, endométriose, troubles menstruels, métrorragie, infections urinaires, pertes vaginales, douleurs vaginales et vaginite/infection vaginale.

Appareil digestif : constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, troubles digestifs, nausées et vomissements.

Appareil respiratoire : épistaxis.

Effets sur les sens : perturbation du goût.

Femmes enceintes : Dans le cadre d'essais cliniques effectués chez des femmes dans leur deuxième trimestre de grossesse, 1,7 % des 180 patientes qui ont suivi le traitement pendant 7 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés à l'usage du médicament. On a signalé des manifestations cliniques ayant un lien certain, probable, possible ou indéterminé avec la crème vaginale de phosphate de clindamycine administrée par voie vaginale chez 22,8 % (41/180) des patientes. Les manifestations indésirables survenues chez 1 % ou plus des patientes soumises au traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN figurent au tableau 2, comparativement à celles qu'on a observées avec le placebo.

Tableau 2 – Manifestations indésirables survenues chez 1 % ou plus des patientes enceintes ayant reçu la CRÈME VAGINALE DALACIN		
Manifestation	CRÈME VAGINALE DALACIN	Placebo
	7 jours N = 180 (%)	7 jours N = 184 (%)
<u>Appareil génito-urinaire</u>		
Candidose vaginale	13,3	7,1
Trouble vulvovaginal	6,7	7,1
Travail anormal	1,1	0,5
<u>Organisme dans son ensemble</u>		
Infection fongique	1,7	0
<u>Peau</u>		
Prurit, pas au point d'application	1,1	0

Parmi les autres manifestations signalées chez moins de 1 % du groupe ayant reçu la CRÈME VAGINALE DALACIN, notons les suivantes :

Organisme dans son ensemble : candidose (corporelle) et infection des voies respiratoires supérieures.

Peau : érythème et prurit (au point d'application).

Appareil digestif : diarrhée.

Appareil génito-urinaire : dysurie, glycosurie, métrorragie, protéinurie, vaginite à *Trichomonas* et douleurs vaginales.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Après la mise en marché de la CRÈME VAGINALE DALACIN, des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* ont été signalés.

D'autres réactions indésirables graves et anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été signalées chez des patients ayant reçu de la clindamycine par voie orale ou parentérale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les études in vitro ont mis en évidence un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. Comme cette situation risque d'avoir des conséquences cliniques importantes, il faut éviter d'administrer ces deux médicaments en concomitance.

On a montré que la clindamycine (administrée par voie orale ou parentérale) a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire. Par conséquent, il faut utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) avec prudence chez les patients traités par de tels agents.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) est réservée à l'administration intravaginale.

Cette crème contient de l'huile minérale. L'huile minérale peut affaiblir la résistance des produits de latex ou de caoutchouc tels que les condoms ou les diaphragmes. Par conséquent, l'utilisation de ces produits dans les 72 heures suivant le traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN n'est pas recommandée.

Chez les patientes qui ont leurs règles, le traitement doit être reporté jusqu'à la fin des règles.

Posologie recommandée

La dose recommandée est de 1 applicateur plein (5 grammes) de CRÈME VAGINALE DALACIN par voie intravaginale au coucher pendant 7 soirs consécutifs. Cette posologie est équivalente à environ 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine).

Dose oubliée

Si la patiente oublie une dose, elle doit poursuivre le traitement en administrant la dose suivante le lendemain. Elle ne doit pas prendre de dose supplémentaire.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le phosphate de clindamycine utilisé en préparation vaginale contenu dans la CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) peut être absorbé par la peau en quantité suffisante pour produire des effets généraux (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Un surdosage par application intravaginale est improbable avec la CRÈME VAGINALE DALACIN. Seulement 4 mg de la dose quotidienne totale de 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) sont absorbés par voie générale lors de l'administration par voie vaginale. Par comparaison, la dose quotidienne totale habituelle de clindamycine par voie intraveineuse est de 2700 mg.

L'ingestion accidentelle peut être associée à des effets caractéristiques des concentrations thérapeutiques de clindamycine administrée par voie orale.

En cas de surdosage, on devrait soulager les symptômes et recourir à des mesures générales de soutien, au besoin.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif in vitro, son hydrolyse in vivo le convertit en clindamycine, un composé doté d'une activité antibactérienne. La clindamycine inhibe la synthèse protéique bactérienne par son action au niveau des ribosomes bactériens. L'antibiotique se lie de façon préférentielle à la sous-unité ribosomale 50 S et a un effet sur le processus d'initiation des chaînes peptidiques. La clindamycine pourrait également inhiber la fixation des aminoacyl-ARNt au ribosome ou la réaction de translocation consécutive à celle-ci.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration intravaginale d'une dose quotidienne de 5 g de CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) chez des volontaires en bonne santé, soit l'équivalent de 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine), les concentrations sériques maximales de clindamycine étaient en moyenne de 25 ng/mL (éventail de 6 à 61 ng/mL). Environ 4 % (éventail de 0,6 à 11 %) de la dose administrée est absorbée par voie générale. Pour les femmes atteintes de vaginose bactérienne, l'absorption générale de la clindamycine après l'administration par voie vaginale de 5 grammes de CRÈME VAGINALE DALACIN est également d'environ 4 mg (extrêmes : 2 et 8 mg).

STABILITÉ ET CONSERVATION

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]) peut être conservée à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Protéger contre le gel.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La CRÈME VAGINALE DALACIN contient les ingrédients suivants : phosphate de clindamycine, monostéarate de sorbitane, polysorbate 60, propylèneglycol, acide stéarique, alcool cétostéarylique, palmitate de cétyle, huile minérale, alcool benzylique et eau purifiée.

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de clindamycine [sous forme de phosphate de clindamycine]), 20 mg de clindamycine par gramme de crème, est offerte sous forme de crème blanche semi-solide en tube souple de 40 g accompagné de 7 applicateurs jetables pour l'administration intravaginale. Chaque applicateur plein (1 dose), contient 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) dans 5 g de crème.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

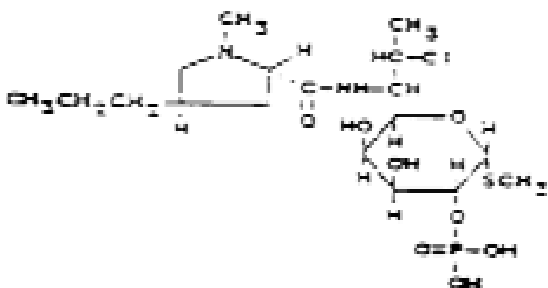
Dénomination commune : phosphate de clindamycine

Dénominations chimiques :

- 1) 2-(dihydrogénophosphate) du (2*S-trans*)-7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-[[[(1-méthyl-4-propyl-2-pyrrolidiny)carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
- 2) 2-(dihydrogénophosphate) du 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(*trans*-1-méthyl-4-propyl-L-prolinamido)-1-thio-L-*thréo*- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
- 3) 2-(dihydrogénophosphate) de la 7*S*)-7-chloro-7-déoxylincomycine

Formule et masse moléculaires: $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ et 505

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le phosphate de clindamycine est un ester hydrosoluble de la clindamycine et de l'acide phosphorique. Il se présente sous la forme d'une poudre hygroscopique cristalline blanche ou blanchâtre, inodore ou presque inodore. Son pH varie entre 3,5 et 4,5 et son point de fusion et de décomposition est d'environ 175 °C. Le coefficient de partage est de 0,03.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique :

Le tableau 3 résume les données pharmacocinétiques obtenues après l'administration intravaginale à des volontaires en bonne santé et à des patientes chez qui on a diagnostiqué une vaginose bactérienne.

Type d'étude	Posologie	Paramètres pharmacocinétiques Moyenne (é.-t.), jour 7			Observations Résultats- Conclusions
		Jour 7 C _{max} (ng/mL)	ASC ₀₋₂₄ (ng x h/mL)	Biodisponibilité relative ¹	
Biodisponibilité	100 mg par voie vaginale au coucher X 7 jours				
	Volontaires en bonne santé	25,4 (19,5)	460 (324)	0,047 (0,037)	La biodisponibilité a été en moyenne de 4 %, tant chez les volontaires en bonne santé que chez les patientes atteintes de vaginose bactérienne.
Patientes atteintes de vaginose bactérienne	16 (7,62)	311 (156)	0,043 (0,023)		

¹ Fraction de la dose administrée de 100 mg de CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de phosphate de clindamycine) qui passe dans la circulation générale comparativement à une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de Dalacin C Phosphate (solution stérile de phosphate de clindamycine). Chez les patientes enceintes, les concentrations sériques de clindamycine étaient comparables après un traitement similaire.

MICROBIOLOGIE

Le phosphate de clindamycine est inactif in vitro, mais il est rapidement converti in vivo en clindamycine active contre les bactéries. La clindamycine exerce in vitro une activité contre les organismes associés à la vaginose bactérienne, dont *Gardnerella vaginalis*, les espèces de *Mobiluncus*, les espèces de *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis* et les espèces de *Peptostreptococcus*. L'activité de la clindamycine est légèrement réduite en milieu acide, mais le composé demeure actif contre tous les agents pathogènes potentiellement responsables de la vaginose bactérienne.

Développement de la résistance

Des mécanismes de résistance à la clindamycine ont été observés chez certains organismes pouvant être en cause dans la vaginose bactérienne. Cependant, la fréquence d'apparition de ces organismes résistants semble être faible. Les données d'identification des cultures et de sensibilité aux antimicrobiens ne sont pas systématiquement disponibles dans le diagnostic de la vaginose bactérienne. Ceci est dû à la contamination du prélèvement vaginal par la flore bactérienne normale et aux difficultés techniques associées à l'isolement de certains des organismes très exigeants que l'on trouve dans la flore vaginale.

Évaluation de la sensibilité

La sensibilité à la clindamycine peut être déterminée en laboratoire par des méthodes d'essai standardisées pour certains organismes. Cependant, des méthodes d'essai de la sensibilité universellement acceptées pour *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* et *Mobiluncus* n'ont pas encore été définies.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études sur la DL₅₀ sont présentés au tableau 4 :

Tableau 4 DL₅₀		
ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL₅₀ (mg/kg)
SOURIS ADULTE	i.p.	1145
SOURIS ADULTE	i.v.	855
RAT ADULTE	s.-c.	> 2000
RAT ADULTE	orale	1832
RAT NOUVEAU-NÉ	s.-c.	179

Toxicité subaiguë

Tableau 5			
ÉTUDES SUR L'IRRITATION VAGINALE			
ESPÈCE/ NOMBRE	DURÉE (JOURS)	POSOLOGIE (mg/kg/JOUR)	OBSERVATIONS
RAT 20 (10 par groupe)	14	0,002 clindamycine ou 0,001 clotrimazole	- prolifération épithéliale - infiltration de cellules polynucléaires - aucune différence significative entre la clindamycine et le clotrimazole en ce qui a trait à l'irritation
SINGE 16 (4 par groupe)	30	0, 4, 6 et 8	- vacuolisation des cellules épithéliales - infiltration de cellules mononucléaires dans la muqueuse - selles molles - la fréquence et la gravité des irritations chez les animaux traités étaient comparables à celles observées chez les animaux témoins

Les tableaux 6 et 7 ci-après résument les études de toxicité et de tératologie.

Toxicité pour la reproduction et toxicité sur le développement

Au cours des études sur le développement effectuées chez le rat (voie orale) et chez le rat et le lapin (voie sous-cutanée), on n'a observé des effets toxiques sur le développement embryo-fœtal qu'aux doses ayant été associées à une toxicité maternelle.

Mutagénicité

Le phosphate de clindamycine ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames (test *Salmonella*/microsomes) ou du test du micronoyau.

Tableau 6 - ÉTUDES DE TOXICITÉ

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Durée	Conclusions
Tolérance	Lapin N = 3	i.m.	100, 200, 300 mg	Dose unique	Irritations légères à modérées
Tolérance	Rat N = 10	s.-c.	120	6 jours	Signes locaux chez la plupart des rats de ruptures multiples de l'épiderme au niveau du point d'injection avec formation de croûte. Absence de signe d'effet général du médicament à l'autopsie. Le poids des organes n'était pas significativement différent de celui des animaux témoins; de même, on n'a noté aucune anomalie hématologique significative chez les animaux traités.
Tolérance	Chien N = 3	i.m.	60	6 jours	Les chiens ont bien toléré ces posologies. Les taux de transaminases sériques étaient élevés à la fin de l'étude, avec une augmentation du taux d'ASAT précédant celle du taux d'ALAT, ce qui semble indiquer que ces modifications avaient leur source dans les muscles dans lesquels on effectuait les injections. On n'a observé aucune autre modification d'origine médicamenteuse au niveau des hémogrammes, ni des analyses chimiques du sang ou de l'urine à la fin de l'étude. À l'examen macroscopique, les modifications étaient limitées aux points d'injection, où l'on a noté des signes de légers œdèmes et hémorragies.
Toxicité subaiguë	Rat N = 10	s.-c.	30, 60, 90	1 mois	On n'a pas observé d'effet général attribuable au médicament. On a noté des modifications locales de type inflammatoire pour les trois posologies, avec des nécroses en foyer au niveau des tissus sous-cutanés et de l'épiderme les recouvrant chez les animaux recevant les posologies de 60 et de 90 mg/kg.
Toxicité subaiguë	Chien N = 9	i.m.	30, 60, 90	1 mois	Dans cette étude, le phosphate de clindamycine s'est révélé légèrement ou modérément irritant. On a noté des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT chez ces chiens, ce qui a été attribué à des lésions musculaires dues aux injections. Les autres analyses du sang et de la fonction hépatique étaient normales. On a noté une légère augmentation du poids du foie, reliée à la dose, en pourcentage du poids corporel, mais sans modification morphologique de l'organe.
Toxicité subaiguë	Chien N = 8	i.v.	60, 120	1 mois	Aucun animal n'a présenté d'effet associé au médicament pendant les administrations par voie intraveineuse, ni après. En particulier, on n'a noté aucun cas d'hémolyse associée au médicament, ni de modification macroscopique ou microscopique des veines céphaliques.

Tableau 7 - ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Durée	Conclusions
Rat	s.-c.	0, 100, 180	Gestation - jours 6 à 15	Non tératogène
Souris	s.-c. 2 souches	100, 180	Gestation - jours 6 à 15	Faible fréquence de fente palatine pour une souche dans l'expérience initiale, de sorte que l'étude a été répétée deux fois sans que cela ait révélé d'anomalie. L'étude sur la deuxième souche de souris s'est terminée avec des observations dans les limites de la normale.
Rat	orale	100, 300		On n'a pas noté d'effet biologique significatif sur les paramètres sexuels étudiés. Les ratons des femelles traitées présentaient un poids légèrement plus faible à la naissance et au moment du sevrage, mais la survie postnatale n'a pas été affectée par cette légère diminution du poids. On n'a noté aucune anomalie morphologique significative chez les ratons morts à la naissance ou avant le sevrage, ni chez ceux qui ont été sacrifiés au moment du sevrage.

RÉFÉRENCES

1. Albert DG, Timm JA, Hearron MS, Powley GW. Efficacy of clindamycin vaginal cream vs oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis (Protocol M/1115/0017). Rapport technique 9156/91/013.
2. Borin MT, Forbes KK. Systemic absorption of clindamycin following intravaginal application of clindamycin phosphate 1% cream. *Pharm Res* 1989;6:S-220.
3. Borin MT. Systemic absorption of clindamycin following intravaginal application of clindamycin phosphate 1% cream. *J Clin Pharmacol* 1990;30:33-8.
4. Greaves WL, Chungafung J, Morris B, Haile A, Townsend JL. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988;72(5):799-802.
5. Heman-Ackah SM, Garrett ER. Kinetics and mechanisms of action of drugs on microorganisms XV: Effect of erythromycin on the action of lincomycin (Phase II) and the 7(s)-chloro analogs of lincomycin against *Escherichia Coli*. *J Pharmaceut Sci* 1972;61:545-51.
6. Hillier S, Krohn MA, Watts DH, Wolner-Hanssen P, Eschenbach D. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 1):407-13.
7. Livengood CH III, Thomason JL, Hill GB. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenic findings during topical clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:515-20.
8. Livengood CH III, Thomason JL, Hill GB. Bacterial vaginosis: treatment with topical intravaginal clindamycin phosphate. *Obstet Gynecol* 1990;76(1):118-23.
9. Lossick JG. Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl. 6):S665-81.
10. Quan M. Diagnosis and management of infectious vaginitis. *J Am Board Fam Pract* 1990;3(3):195-205.
11. Redondo-Lopez V, Meriwether C, Schmitt C, Opitz M, Cook R, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis complicating recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1990;17(1):51-3.
12. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1990;71:65-9.
13. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FF. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):155-60.
14. Meadowcroft AM, Diaz PR, Latham GS; Clostridium difficile toxin-induced colitis after use of clindamycin phosphate vaginal cream. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1998; 32(3); 309-11

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr CRÈME VAGINALE DALACIN

Crème vaginale de clindamycine à 20 mg/g
(sous forme de phosphate de clindamycine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur la CRÈME VAGINALE DALACIN sont disponibles.

Les antibiotiques comme la CRÈME VAGINALE DALACIN sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à appliquer la CRÈME VAGINALE DALACIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de la CRÈME VAGINALE DALACIN peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par la CRÈME VAGINALE DALACIN (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Pourquoi utilise-t-on la CRÈME VAGINALE DALACIN?

La CRÈME VAGINALE DALACIN sert à traiter votre infection vaginale. Cette infection peut entraîner des pertes vaginales laiteuses qui dégagent une odeur de poisson.

Comment la CRÈME VAGINALE DALACIN agit-elle?

La CRÈME VAGINALE DALACIN agit en empêchant les bactéries (germes) causant votre infection vaginale de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de la CRÈME VAGINALE DALACIN?

Ingrédient médicamenteux : Phosphate de clindamycine.
Ingrédients non médicamenteux : Alcool benzylique, alcool cétostéarylique, palmitate de cétyle, huile minérale, polysorbate 60, propylène glycol, eau purifiée, monostéarate de sorbitane et acide stéarique.

Sous quelle forme se présente la CRÈME VAGINALE DALACIN?

La CRÈME VAGINALE DALACIN (crème vaginale de phosphate de clindamycine), à 20 mg de clindamycine par gramme de crème, est offerte sous forme de crème blanche semi-solide en tube souple de 40 g accompagné de 7 applicateurs jetables pour l'administration intravaginale. Chaque applicateur plein (1 dose) contient 100 mg de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) dans 5 g de crème.

La CRÈME VAGINALE DALACIN ne doit pas être utilisée si :

- vous êtes allergique (hypersensible) :
 - o à la clindamycine;
 - o à la lincomycine;
 - o aux autres ingrédients du produit (voir la liste des ingrédients non médicamenteux);
- vous avez des antécédents :
 - o de maladie de Crohn;
 - o de rectocolite hémorragique (inflammation de l'intestin);
 - o d'inflammation de l'intestin (colite post-antibiothérapie).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN.

Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez le faire durant votre traitement.

Autres mises en garde :

Pendant votre traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN :

- Après le traitement par la CRÈME VAGINALE DALACIN, il faut attendre 3 jours avant d'utiliser un condom ou un diaphragme.
- N'ayez pas de relations sexuelles (par contact vaginal) et n'utilisez pas d'autres produits vaginaux (p. ex., des tampons ou des douches vaginales).
- N'utilisez pas ce médicament si vous avez vos règles. Attendez la fin de vos règles.
- N'utilisez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, sauf sur avis contraire de votre médecin.
- Évitez le contact avec les yeux. Si le produit entre en contact avec vos yeux, rincez abondamment à l'eau froide.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris :

médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec la CRÈME VAGINALE DALACIN :

- tout autre médicament, incluant l'érythromycine;
- les relaxants musculaires.

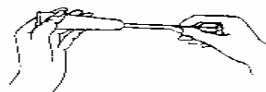
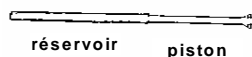
Comment utiliser la CRÈME VAGINALE DALACIN?

Utilisez l'applicateur en plastique pour bien appliquer la crème dans le vagin.

Remarque : Cet applicateur s'insère dans le vagin comme un tampon.

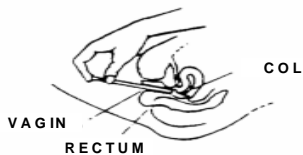
Pour remplir l'applicateur :

1. Enlevez le bouchon du tube de crème.
2. Vissez l'applicateur sur le tube.
3. Pressez légèrement le bout du tube pour forcer la crème à pénétrer dans le réservoir de l'applicateur. Au fur et à mesure que la crème pénètre dans le réservoir, le piston est repoussé à l'extérieur. Le piston s'arrête lorsque le réservoir est plein.
4. Dévissez alors l'applicateur du tube.
5. Remettez le bouchon sur le tube et roulez le tube en partant de l'extrémité.



Pour insérer la crème dans le vagin :

1. Placez-vous d'abord dans une position confortable debout, accroupie ou étendue sur le dos.
2. Insérez délicatement l'applicateur dans le vagin aussi profondément que possible, sans forcer.



3. Tenez le réservoir de l'applicateur en place et appuyez lentement sur le piston jusqu'au bout. La crème sera ainsi déposée dans le vagin.
4. Retirez l'applicateur et jetez-le à la poubelle. Utilisez un nouvel applicateur chaque fois.

N'OUBLIEZ PAS que ce médicament est réservé à VOTRE USAGE PERSONNEL. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être dangereux pour la personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.

Dose habituelle :

Administrez le contenu de 1 applicateur de crème par voie vaginale chaque soir avant d'aller au lit, pendant 7 jours. Suivez le traitement pendant ces 7 jours pour optimiser sa réussite.

L'emballage contient 7 applicateurs en plastique.

L'applicateur est composé d'un piston et d'un réservoir.

Le tube de crème renferme assez de crème pour un traitement de 7 jours.

Surdose :

Si vous pensez avoir appliqué une trop grande quantité de CRÈME VAGINALE DALACIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, poursuivez le traitement en administrant la dose suivante le lendemain. Ne prenez pas de dose supplémentaire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la CRÈME VAGINALE DALACIN?

Les effets secondaires suivants peuvent se produire :

- rougeur de la peau, démangeaisons, urticaire;
- indigestion, flatulences.

Communiquez avec votre médecin si ces symptômes vous incommode.

Il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin) si vous présentez :

- une diarrhée violente (liquide ou contenant du sang), accompagnée ou non :
 - de douleurs abdominales;
 - de nausées;
 - de fièvre;
 - de vomissements.

Si cela vous arrive, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé si vous :

- présentez un symptôme qui n'est pas mentionné ici;
- présentez des symptômes qui perturbent vos activités quotidiennes.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#)
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais) ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
 Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri des sources de chaleur et de la lumière directe.

Protéger contre le gel. Ne pas réfrigérer ni congeler.

Ne pas conserver dans la salle de bain, car l'humidité et la chaleur risquent d'endommager le produit.

Garder hors de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur la CRÈME VAGINALE**DALACIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>) ou en appelant le distributeur, Laboratoires Paladin Inc., au 1-888-867-7426 (Service de l'information médicale).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 16 juin 2016