

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dalacin Vaginal 100 mg/5 g crème vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le phosphate de clindamycine à une concentration de 2,38 %, équivalant à 2 % de clindamycine base.

Dalacin Vaginal est conditionné en tube de 20 g, auquel sont joints 3 applicateurs à usage unique, ou en tube de 40 g, auquel sont joints 7 applicateurs à usage unique. Chaque applicateur rempli de crème (= une dose) contient environ 5 g de crème (100 mg de clindamycine).

Excipients à effet notoire:

Dalacin Vaginal contient 250 mg de propylène glycol par 5 grammes de crème par applicateur, équivalent à 50 mg/g de propylène glycol.

Dalacin Vaginal contient 160,5 mg d'alcool cetostéarylique par 5 grammes de crème par applicateur, équivalent à 32,1 mg/g d'alcool cetostéarylique.

Dalacin Vaginal contient 50 mg d'alcool benzylique par 5 grammes de crème par applicateur, équivalent à 10 mg/g d'alcool benzylique.

Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la vaginose bactérienne (connue auparavant sous le nom de vaginite à *Haemophilus*, vaginite à *Gardnerella*, vaginite non spécifique, vaginite à *Corynebacterium* ou vaginite anaérobie).

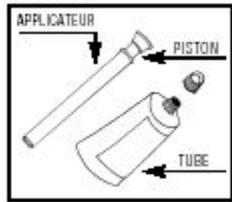
Il convient tout d'abord d'exclure, par un examen de laboratoire approprié, les autres germes pathogènes qui sont souvent cause de vulvovaginite, *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans*, ainsi que des infections par *Chlamydia trachomatis* et des infections gonococciques.

A l'instar des autres antibiotiques, les informations concernant la prévention de la résistance locale ainsi que les recommandations officielles en matière de prescription d'antibiotiques doivent être consultées avant de prescrire de la clindamycine.

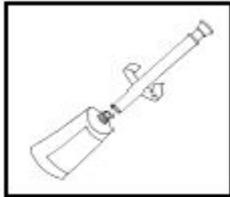
4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Introduire dans le vagin un applicateur rempli de crème (environ 5 g) par jour pendant 7 jours consécutifs, avant le coucher.



Ouvrir le tube



Visser un applicateur en plastique sur le tube.



Comprimer doucement la partie inférieure du tube pour remplir l'appliqueur de crème jusqu'à ce qu'une résistance soit perçue ; à ce moment, le piston est en grande partie ressorti de l'appliqueur ; dévisser l'appliqueur ; refermer le tube.

Mode d'administration

La patiente étant en décubitus dorsal, introduire l'appliqueur profondément dans le vagin et injecter la crème. Jeter l'appliqueur après utilisation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, la clindamycine, à la lincomycine, à un produit apparenté ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La clindamycine est également contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de colite associée aux antibiotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Avant ou après le début du traitement par clindamycine, il peut s'avérer nécessaire de rechercher d'autres infections, notamment les infections à *Trichomonas vaginalis*, à *Candida albicans*, à *Chlamydia trachomatis* et gonococciques, par les analyses de laboratoire adéquates.
- L'utilisation de clindamycine peut donner lieu à une surprolifération de microorganismes non sensibles, en particulier des levures.
- L'apparition de symptômes suggérant une colite pseudomembraneuse peut survenir pendant ou après le traitement antimicrobien (voir rubrique 4.8). Une colite pseudomembraneuse a été rapportée avec pratiquement tous les agents antibactériens, y compris la clindamycine ; quant à sa gravité, elle peut être légère, mais aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Par conséquent, il est important de l'envisager chez tout patient présentant une diarrhée suite à l'administration d'agents antibactériens. Les cas modérés peuvent s'améliorer après l'arrêt du médicament. Le traitement par clindamycine doit être arrêté en cas de diarrhée pseudomembraneuse. Un traitement antibactérien adéquat doit être prescrit. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.
- Il convient d'être prudent lors de la prescription de clindamycine à des patients souffrant de maladie inflammatoire intestinale telle que la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse.

- Comme c'est le cas pour toutes les infections vaginales, les relations sexuelles sont déconseillées pendant l'infection et, par conséquent, pendant le traitement par crème vaginale à la clindamycine. Si la patiente veut malgré tout avoir des relations sexuelles, il est alors préférable qu'elle attende au moins deux heures après l'introduction de la crème. L'efficacité des préservatifs en latex et des diaphragmes peut diminuer s'ils sont exposés à l'excipient pour suppositoire utilisé dans la crème vaginale à la clindamycine. L'utilisation de ces produits dans les 72 heures qui suivent le traitement par Dalacin Vaginal n'est pas recommandée, car elle pourrait être associée à une diminution de l'efficacité de la contraception ou de la protection contre les maladies sexuellement transmissibles.
- L'utilisation d'autres produits vaginaux (tels que tampons et douches vaginales) pendant le traitement par crème vaginale à la clindamycine n'est pas recommandée.
- Le propylène glycol et l'alcool cetostéarylique présents dans Dalacin Vaginal peuvent provoquer des réactions ou irritations cutanées locales. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Informations sur les excipients

Dalacin Vaginal contient du propylène glycol, de l'alcool cetostéarylique et de l'alcool benzylique (voir rubrique 2).

L'alcool cetostéarylique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et une légère irritation locale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patientes de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

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

Il n'existe aucune information sur l'utilisation simultanée de la clindamycine et d'autres produits vaginaux.

Une résistance croisée a été observée entre la clindamycine et la lincomycine (voir rubrique 5.1).

Il a été démontré que la clindamycine systémique possède des propriétés d'inhibition neuromusculaire qui peuvent renforcer l'activité d'autres agents inhibiteurs neuromusculaires. En conséquence, la clindamycine doit être utilisée prudemment chez les patients prenant ce type de médicament tels que le vécuronium, le rocuronium, la gentamicine, le rapacuronium (avec du magnésium) ou le pancuronium. Des effets synergiques d'autres antibiotiques ensemble avec la clindamycine ont été décrits sur les curares. Une attention particulière est donc nécessaire lors de l'utilisation concomitante d'antibiotiques et de relaxants musculaires, car l'effet synergique déclenché par cette combinaison pourrait engendrer une relaxation encore plus profonde des muscles et retarder la récupération (voir rubrique 4.9).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

Le passage de la clindamycine dans le lait maternel humain après administration vaginale de la crème vaginale à la clindamycine n'est pas connu. La présence de clindamycine a été mise en évidence dans le lait maternel humain à des concentrations de < 0,5 à 3,8 µg/mL après utilisation systémique. Il convient cependant de signaler à ce sujet qu'après administration vaginale de Dalacin Vaginal, le taux sérique est environ 200 fois plus faible qu'après administration orale ou parentérale.

La clindamycine est susceptible de provoquer des effets indésirables sur la flore gastro-intestinale du nourrisson allaité, tels que diarrhée ou sang dans les selles, ou rash. Suite à une faible absorption systémique de la crème de clindamycine appliquée par voie vaginale (0,6 à 11% entraînant des concentrations sériques de 3 à 93 ng / mL chez la mère), le risque pour le nourrisson est peu probable. Dalacin Vaginal peut être utilisé pendant l'allaitement. Le nourrisson doit être surveillé afin de détecter tout effet indésirable au médicament. Si cela se produit, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre / de s'abstenir du traitement par Dalacin Vaginal en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant ainsi que le besoin clinique du traitement par la clindamycine de la mère et des éventuels effets indésirables sur le nourrisson allaité de la clindamycine ou de la maladie sous-jacente de la mère.

Fertilité

Les études de fertilité effectuées chez les rats lors de l'administration de clindamycine par voie orale ou sous-cutanée n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité ou l'accouplement (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur la fertilité chez l'homme. Aucune étude de fertilité n'a été effectuée chez l'animal avec une administration vaginale du produit.

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

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

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les réactions indésirables identifiées lors des essais cliniques et lors de la surveillance après la mise sur le marché ; elles sont classées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les réactions indésirables identifiées après la mise sur le marché sont mentionnées en caractères *italiques*. Les fréquences sont regroupées selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

La sécurité de la crème vaginale à la clindamycine a été évaluée chez des patientes qui n'étaient pas enceintes et chez des patientes au cours du second et du troisième trimestre de grossesse. La majorité des effets indésirables sont de sévérité faible à modérée. L'effet indésirable le plus souvent rapporté est la candidose vulvo-vaginale.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent $\geq 1/10$ | Fréquent $\geq 1/100,$ $< 1/10$ | Peu fréquent $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$ | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|-------------------------------------|---|---|---|--|
| Infections et infestations | | Infection fongique, Infection à Candida | Infection bactérienne | Candida cutané |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent ≥ 1/10 | Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 | Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|---|--------------------------|---|--|--|
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité | |
| Affections endocriniennes | | | | Hyperthyroïdie |
| Affections du système nerveux | | Céphalée, Étourdissement, Dysgueusie | | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Vertiges | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Infection des voies respiratoires supérieures | Epistaxis | |
| Affections gastro-intestinales | | Douleur abdominale, Constipation, Diarrhée, Nausées, Vomissement | Distension abdominale, Flatulence, Halitose | <i>Colite pseudomembraneuse</i> (voir rubrique 4.4) Trouble gastro-intestinal, Dyspepsie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Prurit (hors site d'administration) Éruption cutanée | Urticaire, Erythème | Rash maculopapulaire |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Dorsalgie | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Infection des voies urinaires, Glycosurie*, Protéinurie | Dysurie | |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | | Travail anormal* | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Candidose vulvo-vaginale | Vulvovaginite, Trouble vulvovaginal, Trouble menstruel, Douleur vulvovaginale, Métrorragie, Pertes vaginales | Vulvovaginite à Trichomonas, Infection vaginale, Douleur pelvienne | Endométriose |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | Inflammation, Douleur |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent ≥ 1/10 | Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 | Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| Investigations | | | Analyse microbiologique anormale | |

* Les effets indésirables de « travail anormal » et de « glycosurie » ne sont d'application que chez les femmes enceintes.

Une colite pseudomembraneuse peut survenir lors du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun rapport de surdosage avec la clindamycine. Le phosphate de clindamycine appliqué par voie vaginale contenu dans le Dalacin Vaginal peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets systémiques.

En cas de surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien adéquates sont indiquées si besoin.

La prise accidentelle par voie orale peut engendrer des effets comparables à ceux obtenus par les concentrations thérapeutiques de clindamycine administrée par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques et antiseptiques à usage vaginal
Code ATC : G01AA10

Mécanisme d'action

La clindamycine est un antibiotique de type lincosamide qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome bactérien. Elle se lie préférentiellement à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et affecte le processus de transfert. Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif *in vitro*, une hydrolyse rapide *in vivo* convertit ce composé en clindamycine antibactérienne active.

La clindamycine, comme la plupart des inhibiteurs de la synthèse des protéines, est principalement bactériostatique et son efficacité est associée à la période pendant laquelle la concentration de l'agent est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène.

Mécanismes de résistance

La résistance à la clindamycine est le plus souvent due à des modifications du site cible sur le ribosome, habituellement par modification chimique des bases d'ARN ou par des mutations ponctuelles dans l'ARN ou occasionnellement dans des protéines. Les isolats cliniques qui sont sensibles à la clindamycine et qui sont résistants à l'érythromycine devraient également faire l'objet d'un test de résistance inductible à la clindamycine au moyen du test D. Une résistance croisée a été démontrée *in vitro* entre les lincosamides, les macrolides et les streptogramines B dans certains organismes. Une résistance croisée a été démontrée entre la clindamycine et la lincomycine.

Activité antimicrobienne

La clindamycine s'est révélée efficace dans le traitement des infections dues à des bactéries anaérobies sensibles ou à des souches sensibles de bactéries aérobies à Gram positif. La clindamycine a démontré d'avoir une activité *in vitro* contre les organismes suivants, qui peuvent provoquer une vaginose bactérienne :

- *Gardnerella vaginalis*
- *Mobiluncus* spp
- *Bacteroides* spp
- *Mycoplasma hominis*
- *Peptostreptococcus* spp

In vitro, l'existence d'un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine a été démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après utilisation quotidienne d'une dose de 100 mg de phosphate de clindamycine administrée dans le vagin, les pics de concentrations sériques atteignent en moyenne 20 ng/ml (valeurs extrêmes : 3 à 93 ng/ml) chez des volontaires en bonne santé.

Environ 4 % (valeurs extrêmes : 0,6 à 11 %) de la dose administrée sont absorbés de manière systémique.

Après administration de 5 g de Dalacin Vaginal à des femmes atteintes de vaginose bactérienne, 5 % (valeurs extrêmes : 2 à 8 %) de la clindamycine sont absorbés, presque comme chez les volontaires en bonne santé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de fertilité effectuées chez les rats traités par clindamycine orale avec un maximum de 300 mg/kg/jour (environ 1,1 fois la dose humaine la plus élevée recommandée pour un adulte sur base de mg/m²) n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité ou la capacité d'accouplement.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de sorbitan, polysorbate 60, propylène glycol (E1520), acide stéarique, alcool cetostéarylique, palmitate de cétyle, paraffine liquide, alcool benzylique (E1519) (1 % en tant que conservateur), eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Le Dalacin Vaginal contient des ingrédients à base d'huile. Certains de ces ingrédients peuvent attaquer le caoutchouc entrant dans la composition des préservatifs et diaphragmes et, par conséquent, réduire leur efficacité anticonceptionnelle et leur pouvoir de protection contre les maladies sexuellement transmissibles, y compris le SIDA. L'emploi de ces produits n'est donc pas recommandé durant le traitement avec Dalacin Vaginal.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un tube de 20 g, auquel sont joints 3 applicateurs à usage unique.

Un tube de 40 g, auquel sont joints 7 applicateurs à usage unique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE165584

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

Date de première autorisation : 26 mai 1994.

Date de dernier renouvellement : 06 janvier 2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2023

23D28