

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE SUR LE MÉDICAMENT

Pr**VABLYS**^{MC}

Comprimés vaginaux de chlorure de déqualinium

Comprimés vaginaux de 10 mg

Agent anti-infectieux et antiseptique

Duchesnay Inc.
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville (Québec)
Canada J7C 5E2

Date d'approbation initiale :
1^{er} septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 227886

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATION	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
3.3 Administration.....	5
3.4 Dose omise.....	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières.....	7
6.1.1 Femmes enceintes.....	7
6.1.2 Femmes qui allaitent.....	7
6.1.3 Enfants.....	7
6.1.4 Personnes âgées.....	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES	8
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
7.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques.....	8
7.3 Effets indésirables peu fréquent observés lors des études cliniques.....	9
7.4 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	9
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	9
8.2 Interactions médicament-médicament.....	10
8.3 Interactions médicament-aliment.....	10
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	10
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	10
9 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
9.1 Mode d'action.....	10
9.2 Pharmacodynamie.....	10
9.3 Pharmacocinétique.....	11
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	11
11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
13 ÉTUDES CLINIQUES	13

13.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	13
13.2	Résultats de l'étude	13
14	MICROBIOLOGIE.....	15
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	15
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LE MÉDICAMENT	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATION

Vablys (chlorure de déqualinium) est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes adultes de moins de 55 ans. Les autres agents pathogènes couramment associés à la vulvovaginite, comme *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* et le virus herpès simplex, doivent être exclus.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les femmes de plus de 55 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorure de déqualinium est contre-indiqué chez :

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant de l'applicateur et du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage](#).
- Les patientes présentant une ulcération de l'épithélium vaginal et de la partie vaginale du col de l'utérus.
- Les patientes n'ayant pas encore eu leurs premières menstruations.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Les recommandations suivantes doivent être prises en compte pendant le traitement par Vablys :

- Menstruations
Comme le médicament peut être éliminé en cas de saignements abondants pendant les menstruations, les concentrations locales nécessaires de chlorure de déqualinium ne peuvent pas être garanties. Par conséquent, nous recommandons de commencer le traitement six jours avant les menstruations ou dès qu'elles prennent fin. Si le traitement ne peut pas être terminé avant l'arrivée des menstruations, le traitement doit être interrompu pendant les menstruations et repris par la suite.

- **Durée du traitement**
Le traitement doit être poursuivi pendant six jours consécutifs même si les sensations de gêne (démangeaisons, pertes, odeurs) ne sont plus ressenties. Un traitement d'une durée inférieure à six jours peut augmenter le risque de rechute.
- **Rapports sexuels**
Aucune donnée existante ne porte sur l'effet des rapports sexuels sur l'efficacité de Vablys. Il est recommandé de ne pas avoir de rapports sexuels pendant le traitement par Vablys.
- **Contraception, conception, hygiène**
Santé Canada ne dispose pas d'assez de données sur la compatibilité de Vablys avec les condoms et avec d'autres dispositifs intravaginaux et produits génito-urinaires (p. ex., diaphragmes, tampons et coupes menstruelles, savons, spermicides, douches vaginales, produits de santé naturels, plantes médicinales, cosmétiques, etc.). L'utilisation concomitante de condoms et d'autres dispositifs ou produits intravaginaux ou génito-urinaires n'est pas recommandée.

3.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Un comprimé de Vablys (chlorure de déqualinium) par voie intravaginale avant le coucher pendant six jours consécutifs.

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation dans la population pédiatrique. Voir [Indication, Pédiatrie](#).

3.3 Administration

Un comprimé vaginal de Vablys doit être introduit profondément dans le vagin (en utilisant ou non l'applicateur fourni), comme décrit ci-dessous. La patiente doit se laver les mains avant d'ouvrir la plaquette alvéolée, et après l'insertion du comprimé dans le vagin. Pour faciliter l'insertion, il est recommandé à la patiente de s'étendre pour insérer le comprimé, avec les jambes légèrement pliées.

Avec applicateur

La patiente doit s'assurer que l'applicateur a été nettoyé avec un savon non parfumé, bien rincé et séché avec un linge propre. La partie interne de l'applicateur devrait être partiellement retirée afin de placer le comprimé dans l'applicateur. Pour éviter que le comprimé tombe, s'assurer qu'environ les 2/3 du comprimé sont insérés dans l'applicateur. En tenant l'applicateur en place, la patiente doit appuyer délicatement sur la partie interne de l'applicateur afin de libérer le comprimé profondément dans le vagin.

Sans applicateur

La patiente doit insérer un comprimé de Vablys profondément dans le vagin à l'aide de l'index et/ou du majeur.

Vablys contient des excipients qui ne se dissolvent pas complètement. Ainsi, des restes du comprimé peuvent parfois se retrouver dans les sous-vêtements.

En cas de sécheresse vaginale grave, il est possible que le comprimé vaginal ne se dissolve pas et soit expulsé intact du vagin. Dans ces cas, il faut humecter le comprimé vaginal avec

quelques gouttes d'eau avant de le réinsérer dans le vagin.

3.4 Dose omise

Si la patiente oublie une dose, elle doit continuer le traitement avec la dose oubliée le jour suivant. La patiente ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. La patiente doit continuer à suivre toute la posologie prescrite et utiliser les 6 doses de Vablys.

4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec l'utilisation vaginale de Vablys. Cependant, l'utilisation d'une dose quotidienne plus élevée ou un traitement plus long pourrait causer des ulcérations vaginales. En cas de surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien doivent être prises au besoin (p. ex., lavage vaginal).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
vaginale	comprimé de 10 mg	lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline

Les comprimés vaginaux de Vablys sont blancs ou presque blancs, ovales et biconvexes. Les comprimés vaginaux de Vablys se présentent sous forme de plaquettes alvéolées en PVC/PE/PVDC dotées d'une feuille d'aluminium enfonçable. Les boîtes contiennent 6 comprimés et un applicateur de plastique en polyéthylène de basse densité (PEBD).

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage vaginal seulement.

Il n'y a pas de données d'innocuité et d'efficacité disponibles sur le renouvellement du traitement des patientes qui n'ont pas répondu ou qui ont rechuté immédiatement après un traitement initial par Vablys. Il doit être conseillé aux patientes de consulter leur médecin si les symptômes persistent à l'issue du traitement ou en cas de récurrence.

Les substances anioniques, telles que les savons, les détergents et les surfactants, peuvent diminuer l'activité antimicrobienne du chlorure de déqualinium. C'est pourquoi, l'utilisation intravaginale concomitante de savons, spermicides ou douches vaginales n'est pas

recommandée.

Appareil génito-urinaire

L'augmentation de la dose quotidienne ou la prolongation de la durée de traitement par Vablys pourrait augmenter le risque d'ulcérations vaginales.

Santé sexuelle

Fertilité

Les effets de Vablys sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Si vous souhaitez concevoir un enfant, il ne faut pas utiliser Vablys dans les 48 heures précédant une relation sexuelle.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Les données disponibles sur l'utilisation de Vablys durant la grossesse sont limitées. Des données issues de 7 études cliniques menées auprès de 481 patientes enceintes n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la grossesse ou chez le fœtus/nouveau-né.

Il ne faut pas utiliser Vablys dans les 12 heures précédant une naissance afin de réduire au minimum l'exposition chez le nouveau-né.

Chez les animaux, aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée en raison de la faible concentration sanguine du chlorure de déqualinium après son administration par voie vaginale chez les lapines.

6.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour savoir si le chlorure de déqualinium est excrété dans le lait maternel.

On ignore si le chlorure de déqualinium est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence est de mise.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation chez les femmes de plus de 55 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours d'essais cliniques, les effets indésirables les plus courants signalés chez les patientes traitées par Vablys ont été les réactions locales, dont des pertes vaginales, un prurit vulvovaginal, une candidose vaginale et une sensation de brûlure vulvovaginale.

7.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés 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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables qui surviennent chez ≥ 1 % des patientes dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé par médicament actif et à simple insu mené auprès de femmes atteintes de vaginose bactérienne qui ont été traitées par des comprimés de Vablys pendant 6 jours ou par de la crème vaginale de clindamycine pendant 7 jours.

Tableau 2 – Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patientes qui reçoivent Vablys (chlorure de déqualinium à 10 mg une fois par jour pendant 6 jours) ou la crème vaginale de clindamycine à 2 % (5 g [clindamycine à 100 mg] une fois par jour pendant 7 jours)

	Vablys n = 163 (%)	Clindamycine n = 153 (%)
Infections et infestations		
Candidose vulvovaginale	4,9	5,2
Vulvovaginite bactérienne	0,6	3,9
Affections des organes de reproduction et du sein		
Pertes vaginales	9,2	4,6
Sensation de brûlure vulvovaginale	1,8	3,3
Gêne vulvovaginale	-	1,3
Prurit vulvovaginal	4,9	8,5

Un ou plusieurs effets indésirables ont été ressentis par 17,8 % des patientes traitées par Vablys et 20,3 % des patientes traitées par la clindamycine.

Les effets indésirables ont été plus fréquemment répertoriés comme des affections des organes de reproduction et du sein (signalés par 11,0 % et 13,1 % des patientes) et des infections et

infestations (signalées par 7,4 % et 8,5 % des patientes) dans les groupes recevant Vablys et la clindamycine, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le groupe recevant Vablys ont été les pertes vaginales (signalées par 9,2 % des patientes), suivies du prurit vulvovaginal et de la candidose vulvovaginale (signalés par 4,9 % des patientes). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patientes recevant la clindamycine ont été le prurit vulvovaginal (8,5 % des patientes) et la candidose vulvovaginale (5,2 % des patientes).

7.3 Effets indésirables peu fréquent observés lors des études cliniques

Voici les autres effets indésirables associés qui se produisent chez < 1 % du groupe recevant Vablys :

Affections gastro-intestinales : nausées

Infections et infestations : vulvovaginite bactérienne, infection cutanée fongique, vulvite, vulvovaginite

Affections du système nerveux : maux de tête

Affections des organes de reproduction : hémorragie vaginale, douleur vulvovaginale et du sein

7.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché. Comme ces événements sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec le médicament :

Affections gastro-intestinales :	douleur abdominale, vomissements
Affections du système immunitaire :	hypersensibilité avec symptômes allergiques tels qu'une urticaire, un érythème, un œdème, un rash cutané ou un prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	fièvre
Infections et infestations :	cystite
Affections des organes de reproduction et du sein :	ulcération vaginale et macération de l'épithélium vaginal, hémorragie utérine, érythème vulvovaginal, sécheresse vulvovaginale

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses n'ont pas été établies.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. En raison de la faible concentration sanguine de chlorure de déqualinium après son administration par voie vaginale lors des études sur les animaux, des interactions avec des médicaments à effet systémique ne sont pas attendues.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. En raison de la faible concentration sanguine de chlorure de déqualinium après son administration par voie vaginale lors des études sur les animaux, des interactions avec des aliments ne sont pas attendues.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies. En raison de la faible concentration sanguine de chlorure de déqualinium après son administration par voie vaginale lors des études sur les animaux, des interactions avec des produits à base de plantes médicinales à effet systémique ne sont pas attendues.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

9 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le chlorure de déqualinium est un agent antiseptique ayant des propriétés anti-infectieuses qui appartient au groupe des composés d'ammoniums quaternaires.

Le chlorure de déqualinium est une substance tensioactive. L'activité antimicrobienne du chlorure de déqualinium repose avant tout sur l'augmentation de la perméabilité de la cellule bactérienne et la perte subséquente de l'activité enzymatique, ce qui mène finalement à une mort cellulaire.

Le chlorure de déqualinium exerce une activité bactéricide rapide dans les études *in vitro*.

Le chlorure de déqualinium sous forme de comprimés vaginaux a un effet local limité au vagin.

9.2 Pharmacodynamie

Sur la base de résultats provenant d'études *in vitro*, la concentration minimale inhibitrice (CMI) du chlorure de déqualinium contre des pathogènes vaginaux va de 0,2 µg/mL à ≥ 1 024 µg/mL. Les bactéries à Gram positif devraient être plus sensibles au chlorure de déqualinium que les

bactéries à Gram négatif. Aucune étude sur des échantillons provenant de sujets humains n'a été réalisée.

9.3 Pharmacocinétique

Après dissolution d'un comprimé vaginal de Vablys (chlorure de déqualinium à 10 mg) dans un volume de liquide vaginal estimé entre 2,5 mg/L et 5 mg/L, la concentration de chlorure de déqualinium *in vitro* dans le liquide vaginal était de 2 000 mg/L à 4 000 mg/L.

Les données précliniques chez les lapines montrent que seulement de faibles quantités de chlorure de déqualinium sont absorbées après application vaginale. Aucune autre donnée pharmacocinétique n'est disponible.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'existe aucune directive particulière en matière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

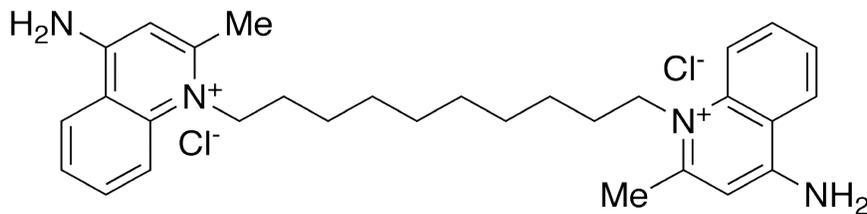
Substance pharmaceutique

Nom propre : dichlorure de déqualinium

Nom chimique : Chlorure de 1,1'-décaméthylènebis (4-aminoquinaldinium)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$, 527,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le chlorure de déqualinium est légèrement soluble dans l'eau et l'alcool.

13 ÉTUDES CLINIQUES

13.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 3 – Résumé des données démographiques sur les patientes qui concerne l'étude clinique pivot sur le traitement de la vaginose bactérienne (population en intention de traiter)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
380104	À répartition aléatoire, à simple insu, prospectif, multicentrique, à deux groupes, à groupes parallèles, contrôlé contre traitement actif, adaptatif à deux phases, de non-infériorité (marge de 15 %)	Test : Vablys, comprimé intravaginal de chlorure de déqualinium à 10 mg, 1 comprimé par jour, pendant 6 jours Témoin actif : crème de clindamycine à 2 % (100 mg de clindamycine par dose), intravaginal, 1 dose par jour pendant 7 jours	Test : 163 163/163 Caucasiennes Témoin actif : 152 150/152 Caucasiennes Total : 315	Test : 32 (de 16 à 54 ans) Témoin actif : 31 (de 18 à 60 ans)	Femme

L'essai 380104, mené de 2007 à 2008, a évalué le traitement chez des patientes ayant reçu un diagnostic de vaginose bactérienne selon 4 critères positifs d'Amsel : pH vaginal > 4,5, présence de « clue cells » (bâtonnets adhérant aux cellules épithéliales), test au KOH [hydroxyde de potassium] de libération des amines et présence de pertes vaginales malodorantes gris blanc. Les sujets étaient des femmes en postménarche âgées de 16 à 60 ans et qui n'étaient pas encore ménopausées. Les caractéristiques démographiques et initiales étaient comparables entre les groupes de traitement. L'âge médian était d'environ 30 ans et, à deux exceptions près, toutes les patientes étaient Caucasiennes. Les patientes ont été soumises à une évaluation de la guérison clinique de 3 à 14 jours et de 2 à 6 semaines après la fin du traitement.

13.2 Résultats de l'étude

Le critère principal d'efficacité, le taux de guérison clinique lors de la Visite C1, effectuée de 3 à 14 jours après la fin du traitement, a été testé pour la non-infériorité. La guérison clinique était fondée sur les critères d'Amsel (pH vaginal > 4,5, présence de « clue cells », test au KOH [hydroxyde de potassium] et pertes malodorantes gris blanc) et définie ainsi : présence de « clue cells » et 2 autres critères avec résultat négatif.

Sur la base du résultat principal, le traitement de la vaginose bactérienne par l'administration de Vablys pendant 6 jours s'est révélé aussi efficace que le traitement par l'administration de clindamycine pendant 7 jours, avec des taux de guérison de 81,5 % et de 78,4 %, respectivement; aucune différence statistique n'a été observée (voir [Tableau 4](#)).

Une analyse de sensibilité *a posteriori* a également été effectuée sur le taux total de non-échec. Le taux total de non-échec était défini comme l'absence de récurrence de la vaginose bactérienne, l'absence d'échec thérapeutique et l'absence de vaginose bactérienne comme événement indésirable. Le taux total de non-échec dans le groupe recevant Vablys se situe dans l'intervalle entre 76,1 % et 85,2 % et est comparable à celui du groupe recevant la clindamycine (de 75,7 % à 87,9 %) (Tableau 4).

Tableau 4 – Résultats de l'essai 380104 dans le traitement de la vaginose bactérienne

Résultats	Vablys	Clindamycine	Différence [intervalle de confiance à 95 %] valeur de p [†]
Critère d'évaluation principal Taux de guérison clinique lors de la Visite C1* (la guérison clinique a été définie ainsi : présence de « clue cells » et 2 autres critères d'Amsel** avec résultat négatif)	Analyse selon le respect du protocole		
	(N = 135)	(N = 116)	
	81,5 %	78,4 %	3,0 % [-6,93 %, 12,99 %] 0,00019
	Analyse selon l'intention de traiter		
	(N = 163)	(N = 152)	
	79,7 %	78,7 %	1,0 % [-8,21 %, 10,26 %] 0,00034
Critère d'évaluation secondaire Taux de non-échec à la visite C2*** (aucune récurrence de la vaginose bactérienne, aucun échec du traitement, aucune vaginose bactérienne comme événement indésirable)	Analyse selon le respect du protocole		
	(N = 135)	(N = 116)	
	80,0 %	76,7 %	3,3 % [-6,93 %, 13,48 %] 0,00022
	Analyse selon l'intention de traiter		
	(N = 163)	(N = 152)	
	76,1 %	75,7 %	0,4 % [-9,03 %, 9,86 %] 0,00069

* Visite C1 : témoin 1, effectué entre 3 et 14 jours après la fin du traitement

** Critères d'Amsel : pH vaginal > 4,5, présence de « clue cells », test au KOH et pertes malodorantes gris blanc.

*** Visite C2 : témoin 2, effectué entre 2 et 6 semaines après la fin du traitement.

† Estimation du maximum de vraisemblance

14 MICROBIOLOGIE

Résistance

Aucune étude clinique ne porte sur la résistance antimicrobienne acquise au chlorure de déqualinium. Cependant, l'apparition d'une résistance des microorganismes au chlorure de déqualinium est peu probable en raison de ses multiples modes d'action, et aucune résistance n'a été signalée dans les études *in vitro*.

Concentrations critiques

Aucune organisation n'a recommandé de concentration critique pour le chlorure de déqualinium et aucune relation entre les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et l'efficacité clinique n'a été établie.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les effets toxiques systémiques du chlorure de déqualinium après son administration intravaginale n'ont pas été étudiés, mais l'administration intravaginale chez les lapines a entraîné une faible concentration sanguine de chlorure de déqualinium, ce qui laisse supposer une exposition systémique minimale chez cette espèce.

Toxicité aiguë

Il a été signalé que des études sur la toxicité induite par l'administration d'une dose unique de chlorure de déqualinium ont été menées chez les rongeurs et les chiens.

Après l'administration d'une dose de chlorure de déqualinium par voie orale, les chiens Beagle ont eu des vomissements après une dose de 1 000 mg/kg de chlorure de déqualinium tandis que les rats ont toléré cette dose. Les souris ont toléré une dose de 2 000 mg/kg par voie orale.

Globalement, le chlorure de déqualinium a entraîné une faible toxicité aiguë par voie orale chez toutes les espèces soumises aux tests.

Toxicité de doses multiples

La tolérance de la toxicité avec une dose répétée de chlorure de déqualinium administrée par voie vaginale a été étudiée chez les lapines. L'étude n'a révélé aucun effet systémique, pertinent sur le plan toxicologique, après l'administration de comprimés vaginaux de chlorure de déqualinium (1 x 1,2 mg ou 2 x 1,2 mg) par jour pendant 4 semaines chez les lapines ayant un poids corporel moyen de 3 kg. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été > 0,8 mg/kg/jour pendant 28 jours.

Chez les souris, les doses intrapéritonéales de 6 à 7 mg/kg de chlorure de déqualinium tous les deux jours ou de 10 à 14 mg/kg tous les sept jours, pendant 30 jours, ont entraîné les effets réversibles toxiques suivants : respiration légèrement pénible; une diminution de 20 à 30 % du poids corporel; nécrose de cellules tubulaires et lésions au foie, avec une congestion pulmonaire concomitante; et la mortalité globale a été de 40 %. Des doses plus élevées de 13 mg/kg et de 14 mg/kg tous les 7 jours et de 8 mg/kg, 9 mg/kg et 10 mg/kg tous les 2 jours ont entraîné une dyspnée grave, s'accompagnant de cyanose, d'une baisse rapide et extrême du poids corporel

(de 40 % à 45 %), et un décès éventuel.

Aucune toxicité par voie orale n'a été observée chez les rats Wistar après l'administration d'une solution de 0,01 % ou de 0,05 % de chlorure de déqualinium dans une eau potable pendant 26 semaines. Tous les animaux ont survécu sans présenter d'effets toxiques ou d'inhibition de la croissance. Le profil hématologique (taux d'hémoglobine, nombre d'érythrocytes et de leucocytes) était normal. Il n'y avait aucune preuve histologique de changements liés au traitement au niveau des principaux organes, dont le cerveau, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin, le foie, la thyroïde, la rate, les reins, le cœur, les poumons et les ovaires.

Au cours d'études sur la croissance tumorale chez les rats, aucun effet toxique évident n'a été observé après 8 injections sous-cutanées de 4 mg/kg de chlorure de déqualinium pendant 10 jours, tandis que 8 injections sous-cutanées de 10 mg/kg, ou 8 injections intrapéritonéales de 4 mg/kg et de 10 mg/kg ont été mortelles.

Tolérance locale

Une étude sur la tolérance de la toxicité avec le chlorure de déqualinium administré par voie vaginale menée chez les lapines a montré que le chlorure de déqualinium est bien toléré par l'épithélium vaginal. Même si un indice d'irritation vaginale accrue minimale à légère a été observé après le traitement de lapines avec des comprimés vaginaux de chlorure de déqualinium (une ou deux administrations de 1,2 mg par jour pendant 4 semaines), tous les épithéliums étaient intacts et aucune ulcération n'a été trouvée. L'exposition totale (mg/kg) chez les lapines était de 11 à 22 fois plus élevée que la dose vaginale indiquée de Vablys chez les humains.

Génotoxicité

Il n'y a eu aucune preuve de mutagénicité en raison du chlorure de déqualinium dans le test de mutation sur des cellules de mammifères utilisant les gènes HPRT (cellules de hamster chinois V79), le test cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains, ou le test *in vivo* de mutation ponctuelle chez la souris. Dans le cadre du test de mutagénicité sur Salmonella (test d'Ames), un changement de cadre de lecture a été trouvé dans une souche bactérienne (TA 1537). Toutefois, puisque ce résultat sur les bactéries contraste avec les résultats négatifs d'études *in vitro* et *in vivo* sur des cellules de mammifères, la conclusion globale des études de génotoxicité est qu'il n'a pas été révélé que le chlorure de déqualinium se traduit par une mutagénicité dans les cellules de mammifères.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène de Vablys.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez les rats Sprague-Dawley, aucun effet embryofœtal n'a été signalé après l'administration topique de composés d'ammoniums quaternaires ayant une activité antimicrobienne.

Le test *in vivo* de mutation ponctuelle chez la souris a montré que des doses élevées de chlorure de déqualinium (≥ 7 mg/kg par voie intrapéritonéale) diminue le nombre de souris femelles enceintes ayant des portées et diminue la taille des portées. Puisque les études sur une dose

unique chez les souris ont montré que la toxicité dépend de la voie d'administration (DL₅₀ chez les souris est ≥ 100 fois plus élevée pour le chlorure de déqualinium administré par voie orale comparativement à la voie intrapéritonéale), une dose orale de ≥ 700 mg/kg sera requise pour atteindre le même niveau de toxicité.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LE MÉDICAMENT

VABLYS

Comprimés vaginaux de chlorure de déqualinium

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Vablys** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Vablys**.

Pourquoi utilise-t-on Vablys?

Vablys est utilisé pour traiter une infection du vagin, appelée vaginose bactérienne. Il est utilisé chez les femmes adultes de moins de 55 ans.

Comment Vablys agit-il?

Vablys est inséré dans le vagin. Il est utilisé pour tuer les bactéries qui causent l'infection.

Quels sont les ingrédients de Vablys?

Ingrédient médicinal : chlorure de déqualinium

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Vablys est disponible sous la forme pharmacologique suivante :

Comprimé vaginal de 10 mg.

Ne prenez pas Vablys si :

- vous êtes allergique au chlorure de déqualinium ou à l'un des ingrédients de Vablys;
- vous avez des plaies (ulcères) dans votre vagin;
- vous n'avez pas eu vos premières menstruations.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vablys, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez tomber enceinte;
- allaitez;
- avez utilisé Vablys dans le passé et n'avez pas répondu au traitement, ou si votre infection est réapparue immédiatement après l'utilisation de Vablys.

Autres mises en garde :

- N'utilisez pas de produits qui entrent dans le vagin quand vous utilisez Vablys. Ceux-ci comprennent : condoms, spermicides, savons, douches vaginales, diaphragmes, tampons, coupes menstruelles ou tout autre produit qui pénètre dans le vagin; ils peuvent rendre Vablys moins efficace.

- N'utilisez pas Vablys pendant vos menstruations car les saignements peuvent diminuer l'efficacité de Vablys. Commencez votre traitement par Vablys six jours avant le début de vos menstruations. Vous pouvez aussi attendre que vos menstruations prennent fin avant de commencer à prendre Vablys. Si vous avez vos menstruations et que vous prenez Vablys, arrêtez de le prendre et recommencez le traitement une fois les menstruations terminées.
- Vous ne devez pas avoir de relations sexuelles pendant le traitement par Vablys.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les soins médicaux alternatifs.

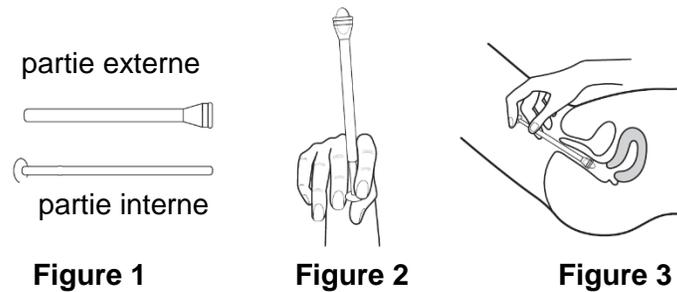
Comment prendre Vablys :

- Utilisez toujours Vablys exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a expliqué.
- Lavez-vous les mains avant d'ouvrir la plaquette alvéolée et d'insérer Vablys.
- Insérez un comprimé dans le vagin, le soir avant le coucher.
- Insérez le comprimé en étant couchée, les jambes légèrement pliées. Vous pouvez utiliser l'applicateur vaginal inclus avec Vablys, ou l'index et/ou le majeur. Consultez les instructions détaillées pour obtenir les instructions d'utilisation de l'applicateur ou d'utilisation sans applicateur ci-dessous.
- Si votre vagin est sec, le comprimé vaginal pourrait ne pas se dissoudre et sortir intact (en un morceau) de votre vagin. Dans ce cas, humectez le comprimé avec une goutte d'eau avant de l'insérer dans le vagin.
- Si un comprimé est cassé en deux par accident, insérez les deux moitiés du comprimé l'une après l'autre ou les deux en même temps, si possible. Pour que la procédure soit moins douloureuse, insérez chacune des moitiés par son bout arrondi.
- Vablys contient des ingrédients qui ne dissolvent pas complètement. Vous pourriez trouver des restes du comprimé dans vos sous-vêtements. Le comprimé ne changera pas la couleur de vos sous-vêtements, mais pour votre propre confort, vous voudrez peut-être utiliser une serviette hygiénique ou un protège-culotte.
- Utilisez Vablys tous les soirs pendant six jours consécutifs même si vous ne ressentez plus de gêne, comme des démangeaisons, des pertes ou de la mauvaise odeur. Si vous prenez Vablys pendant moins de six jours, votre infection pourrait réapparaître.

Avec l'applicateur :

- Assurez-vous que les deux parties de l'applicateur ont été nettoyées avec un savon non parfumé, rincées et séchées avec un linge propre (**Figure 1**). Pour nettoyer l'applicateur, séparez la partie interne et externe. Lorsqu'elles sont complètement sèches, insérez délicatement la partie interne de l'applicateur dans la partie externe.
- Retirez délicatement un comprimé de la plaquette alvéolée.
- Tirez délicatement sur la partie interne de l'applicateur jusqu'à ce que vous ressentiez une légère résistance. Placez le comprimé verticalement sur le bout de l'applicateur (**Figure 2**). Pour éviter que le comprimé tombe, assurez-vous qu'environ les deux tiers du comprimé sont bien insérés dans la partie supérieure de l'applicateur.
- En position couchée, insérez délicatement l'applicateur profondément dans votre vagin, sans toutefois en être incommodée. Cette étape vise à s'assurer que le comprimé est bien inséré dans votre vagin. Une fois l'applicateur en place, appuyez délicatement sur la partie interne de l'applicateur pour libérer le comprimé (**Figure 3**). Retirez l'applicateur de votre vagin.

- Lavez-vous les mains et nettoyez les deux parties de l'applicateur avec de l'eau tiède et un savon sans parfum après chaque utilisation. Gardez ces deux parties de l'applicateur dans un endroit propre jusqu'à la prochaine utilisation.
- L'applicateur est destiné à un usage personnel seulement. Il ne doit pas être partagé avec d'autres personnes.
- Jetez l'applicateur après les six jours de traitement avec Vablys.



Sans applicateur :

- Retirez délicatement un comprimé de la plaquette alvéolée.
- En position couchée, insérez un comprimé de Vablys profondément dans votre vagin, sans toutefois en être incommodée, à l'aide de l'index et/ou du majeur. Cette étape vise à s'assurer que le comprimé est bien inséré dans votre vagin.
- Lavez-vous les mains soigneusement après l'insertion d'un comprimé vaginal de Vablys.

Dose habituelle :

Insérez un comprimé de Vablys dans votre vagin, au coucher, pendant six jours consécutifs.

Surdosage :

L'utilisation d'une dose plus élevée que la dose quotidienne recommandée ou pendant une plus longue période peut causer des plaies vaginales (ulcères).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Vablys, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous oubliez une dose, insérez la dose oubliée le jour suivant. Ne prenez pas deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. N'insérez jamais plus d'un comprimé par jour. Continuez à prendre un comprimé au coucher jusqu'à ce que vous ayez pris les six comprimés.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Vablys?

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Inflammation de la vulve ou du vagin
- Pertes vaginales
- Inconfort vaginal
- Éruption cutanée sur la vulve ou le vagin

- Sensation de brûlure dans la vulve ou le vagin
- Sécheresse vaginale
- Douleur vaginale
- Rougeur de la vulve ou du vagin
- Maux de tête
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

En prenant Vablys, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
· Réactions allergiques : éruption cutanée, fièvre, démangeaisons, urticaire ou œdème		✓	
· Fièvre		✓	
· Infection du vagin ou de la vulve : démangeaisons, sensation de brûlure, douleur, rougeur, enflure ou irritation du vagin ou de la vulve, perte vaginale épaisse et blanche ressemblant à du fromage cottage		✓	
· Inflammation de la vessie : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, urine trouble ou qui sent fort, douleur au bassin, pression dans le bas-ventre, fièvre		✓	
· Irritation et plaies (ulcères) dans le vagin		✓	
· Saignements vaginaux		✓	
· Champignons sur la peau : rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, peau qui pèle, se fissure ou se détache en plaques minces, enflure ou irritation, cloques		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Vablys, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patientes sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.duchesnay.com/fr/), ou en téléphonant au 1 888 666-0611.

Le présent feuillet a été rédigé par Duchesnay Inc.

Dernière révision : 1^{er} septembre 2021