



MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Gel PrCLINDOXYL ADV

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle, 1 % / 3 %, p/p
(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)

Gel PrCLINDOXYL

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle, 1 % / 5 %, p/p
(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)

Traitement topique de l'acné

Norme reconnue

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
2 novembre 2018

Numéro de contrôle : 215840

©2018 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	17
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
RENSEIGNEMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	25

Gel PrCLINDOXYL ADV

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle, 1 % / 3 %, p/p

(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)

Gel PrCLINDOXYL

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle, 1 % / 5 %, p/p

(clindamycine sous forme de phosphate de clindamycine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Gel Clindamycine (sous forme de phosphate) à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %, p/p	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Gel Clindamycine (sous forme de phosphate) à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %, p/p	Méthylparabène <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) et le gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) sont indiqués pour : le traitement topique de l'acné commune modérée caractérisée par la présence de comédons, de papules et de pustules.

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL ne sont pas indiqués pour le traitement de l'acné kystique.

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL contiennent un ingrédient antibactérien, la clindamycine. De manière à réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et à maintenir l'efficacité réelle de la clindamycine, les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL doivent uniquement être utilisés pour l'indication et l'utilisation clinique autorisées.

Pédiatrie (< 12 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Le gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) et le gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) sont contre-indiqués chez les patients qui ont :

- des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients actifs (clindamycine ou peroxyde de benzoyle) ou aux excipients de ces produits (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie);
- des antécédents d'hypersensibilité aux médicaments contenant de la lincomycine;
- des antécédents, ou qui sont atteints, de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse ou de colite associée à la prise d'un antibiotique (y compris de colite pseudomembraneuse).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage externe (dermatologique) seulement. Non destiné à un usage oral, ophtalmique ou intravaginal.

Interactions médicamenteuses : L'emploi concomitant d'autres médicaments topiques contre l'acné n'est pas recommandé en raison d'une irritation cumulative, parfois sévère, pouvant se produire, spécialement avec les agents exfoliants, desquamants et abrasifs. Si une irritation sévère se développe, on doit cesser l'application et instaurer un traitement approprié.

L'utilisation du phosphate de clindamycine ou du peroxyde de benzoyle en concomitance avec d'autres médicaments pourrait entraîner des interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Peroxyde de benzoyle : Éviter tout contact avec les cheveux, les tissus, les tapis ou autres matériaux parce que le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL peut les décolorer. Étant donné

que le peroxyde de benzoyle peut rendre la peau plus sensible à la lumière du soleil, on doit s'abstenir d'utiliser des lampes solaires et on doit éviter ou limiter le plus possible l'exposition délibérée ou prolongée au soleil. Si une forte exposition au soleil ne peut être évitée, on doit conseiller aux patients d'utiliser un écran solaire et de porter des vêtements protecteurs.

Tout érythème solaire doit être soigné avant d'utiliser le gel CLINDOXYL ADV ou le gel CLINDOXYL.

Phosphate de clindamycine : Une folliculite à gram-négatif a été rapportée en association avec l'utilisation prolongée de clindamycine. En cas de folliculite à gram-négatif, on doit cesser l'application du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL et instaurer un traitement approprié.

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* : L'utilisation topique du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL entraîne l'absorption générale de la clindamycine. La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée suivant l'utilisation de la clindamycine sous formes topique, orale et parentérale, notamment après l'utilisation du gel CLINDOXYL (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La MACD varie en gravité, allant de la diarrhée légère à la colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon subséquemment à l'administration de tout antibactérien. On a signalé que la MACD survient deux mois après l'administration d'agents antibactériens (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

L'administration d'agents antibactériens peut endommager la flore intestinale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* sécrète les toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité grave, voire la mort.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées dans le cas d'une MACD soupçonnée ou confirmée. Les cas légers de MACD répondent habituellement à l'arrêt des agents antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines ainsi qu'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Comme une intervention chirurgicale pourrait s'avérer nécessaire dans certains cas graves, une évaluation chirurgicale s'impose selon l'indication clinique.

Yeux/muqueuses/peau

Peroxyde de benzoyle : Éviter tout contact avec la bouche, les lèvres, les yeux et les autres membranes muqueuses, ainsi qu'avec les régions irritées ou éraflées de la peau. Dans l'éventualité d'un contact accidentel avec une surface sensible (yeux, peau abrasée, membranes muqueuses), rincer abondamment à l'eau froide du robinet. En outre, on doit faire preuve de prudence quand on applique le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL sur le cou et d'autres régions sensibles.

Une desquamation et des rougeurs pourraient se manifester au cours des premières semaines de traitement. Ces symptômes devraient normalement se dissiper si le traitement est interrompu temporairement, puis repris après la disparition des symptômes. Selon l'intensité de ces effets indésirables, les patients peuvent utiliser un hydratant, réduire temporairement la fréquence d'application du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL ou interrompre momentanément son utilisation; l'efficacité d'une fréquence d'application inférieure à une fois par jour n'a toutefois pas été établie.

En cas de sécheresse ou de desquamation excessives, il convient de réduire la fréquence des applications ou d'interrompre le traitement temporairement.

En cas d'irritation locale sévère (p. ex., érythème, sécheresse et démangeaisons sévères, sensation de picotements/brûlure intense), il convient de cesser l'application du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL et d'instaurer un traitement approprié.

On doit aviser les patients que l'application d'une quantité excessive de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL n'améliore pas l'efficacité du médicament, mais peut augmenter le risque d'irritation de la peau.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

La prescription du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL en dehors de l'indication autorisée ne procurera probablement aucun bienfait au patient et risque d'entraîner l'apparition de bactéries résistantes au médicament.

Résistance croisée et résistance

Une résistance croisée entre la clindamycine et la lincomycine a été démontrée. La résistance à la clindamycine est souvent associée à une résistance inductible à l'érythromycine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le peroxyde de benzoyle diminue le risque d'apparition d'organismes résistants à la clindamycine. Toutefois, les patients ayant utilisé récemment de la clindamycine ou de l'érythromycine par voie générale ou topique sont plus susceptibles de présenter une flore commensale et des bactéries *Propionibacterium acnes* résistantes aux antimicrobiens préexistants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, et MICROBIOLOGIE).

Populations particulières

Fertilité : Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la clindamycine ou du peroxyde de benzoyle topiques sur la fertilité chez l'humain.

Femmes enceintes : Il n'y a eu aucune étude bien contrôlée sur l'emploi du gel topique CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL chez les femmes enceintes. Les données sur l'utilisation de la clindamycine ou du peroxyde de benzoyle topiques pendant la grossesse sont limitées. On

ne doit prescrire le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL à une femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : L'utilisation du gel topique CLINDOXYL ADV ou du gel CLINDOXYL durant l'allaitement n'a pas fait l'objet d'études. On ignore si le peroxyde de benzoyle ou la clindamycine sont excrétés dans le lait maternel humain après l'application du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL. On a rapporté que la clindamycine passait dans le lait maternel suivant l'administration orale ou parentérale. Le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL ne doit pas être utilisé durant l'allaitement, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson. Si le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL est employé durant l'allaitement, il ne doit pas être appliqué sur les seins afin d'éviter son ingestion accidentelle par le nourrisson.

Pédiatrie (< 12 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL chez les patients de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) : Le nombre de patients qui ont subi des effets indésirables liés au traitement a été faible et semblable dans tous les groupes de traitement. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé par plus de 2 patients ($\leq 1\%$) dans l'ensemble des groupes de traitement. Les effets indésirables liés au traitement signalés le plus fréquemment ont été la dermatite et la photosensibilité au point d'application. Ces effets étaient d'intensité légère ou modérée et ont touché chacun 2 patients (0,6 %) dans le groupe traité par le gel CLINDOXYL ADV. Un sujet (0,3 %) a cessé le traitement par le gel CLINDOXYL ADV parce qu'il souffrait de dermatite au point d'application.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) : Neuf effets indésirables sur 113 étaient liés au traitement par le gel CLINDOXYL, à savoir 1 cas de paresthésie légère au point application, 1 cas d'aggravation de l'acné et 7 cas de prurit et d'érythème légers ou modérés accompagnés de sécheresse au point d'application, d'une durée de 3 à 48 jours. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison des effets indésirables du médicament dans le groupe traité par le gel CLINDOXYL.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) : Dans une étude contrôlée, 327 sujets (les sujets admissibles étaient âgés de 12 à 45 ans et souffraient d'acné commune légère ou modérée) ont utilisé le gel CLINDOXYL ADV une fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets ont subi des évaluations visant à déceler la présence de signes et de symptômes cutanés locaux d'érythème, de sécheresse, de desquamation, de démangeaisons et de sensation de brûlure ou de picotements. Les pourcentages de sujets chez qui des symptômes étaient présents avant le traitement et après 12 semaines de traitement figurent dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 Pourcentage de sujets traités par le gel CLINDOXYL ADV présentant des symptômes de réactions cutanées locales – sensation de brûlure/picotements et démangeaisons (N = 327)

	Avant le traitement (début de l'étude)			Fin du traitement (12 semaines)		
	Très léger	Modéré	Intense	Très léger	Modéré	Intense
Sensation de brûlure/picotements	15 %	4 %	0 %	8 %	2 %	< 1 %
Démangeaisons	28 %	6 %	1 %	17 %	2 %	0 %

Tableau 2 Pourcentage de sujets traités par le gel CLINDOXYL ADV présentant des symptômes de réactions cutanées locales – sécheresse, érythème et desquamation (N = 327)

	Avant le traitement (début de l'étude)				Fin du traitement (12 semaines)			
	Très léger	Léger	Modéré	Intense	Très léger	Léger	Modéré	Intense
Sécheresse	15 %	2 %	1 %	0 %	9 %	1 %	1 %	0 %
Érythème	19 %	11 %	5 %	0 %	19 %	4 %	2 %	0 %
Desquamation	10 %	2 %	0 %	0 %	4 %	< 1 %	0 %	0 %

Dans le tableau 3 figurent les effets indésirables le plus fréquemment signalés qui étaient considérés par les investigateurs comme étant peut-être, probablement ou sans aucun doute liés au traitement, et qui étaient observés chez ≥ 1 % des sujets traités par le gel CLINDOXYL ADV ou les groupes témoins. Aucun autre effet indésirable médicamenteux (< 1 %) n'a été signalé dans le groupe traité par le gel CLINDOXYL ADV.

Tableau 3 Effets indésirables du médicament signalés le plus fréquemment (≥ 1 % des sujets) dans le groupe traité par le gel CLINDOXYL ADV ou les groupes témoins

Système, appareil ou organe (terme privilégié)	Gel CLINDOXYL ADV (N = 327)	Gel de clindamycine à 1 % (N = 328)	Gel de peroxyde de benzoyle à 3 % (N = 328)	Excipient de gel (N = 332)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration, n (%)				
Dermatite au point d'application	2 (1)	0	0	0
Irritation au point d'application	0	0	2 (1)	0
Photosensibilité au point d'application	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) : Dans le cadre d'études contrôlées au cours desquelles un total de 172 sujets ont reçu le gel CLINDOXYL, les effets indésirables signalés ayant un lien présumé avec le gel CLINDOXYL comprenaient principalement des réactions au point d'application telles que desquamation (16,3 %), érythème (7,6 %), sécheresse (7 %), sensation de brûlure (2,3 %) et prurit (1,7 %). Une paresthésie légère et une aggravation de l'acné ont été notées respectivement chez un sujet.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Comme ces effets indésirables sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleur abdominale, diarrhée sanglante, colite (y compris une colite pseudomembraneuse) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladie associée à *Clostridium difficile*).

Troubles généraux et affections au point d'application : réactions au point d'application, y compris une décoloration.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, de même que réactions allergiques justifiant l'hospitalisation, hypersensibilité au point d'application telle qu'une urticaire, enflure au point d'application et enflure du visage et de la langue, y compris un œdème de Quincke.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 4 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Agents bloquant la transmission neuromusculaire	EC	On a montré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire.	Utiliser avec prudence.
Érythromycine	<i>In vitro</i>	On a montré que la clindamycine et l'érythromycine sont des antagonistes.	Ne pas utiliser de façon concomitante.
Trétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène	<i>In vitro</i>	On doit éviter l'application concomitante du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL et de la trétinoïne, de l'isotrétinoïne ou du tazarotène, car le peroxyde de benzoyle peut réduire l'efficacité de ces agents et aggraver l'irritation.	Si un traitement d'association est nécessaire, les produits doivent être appliqués à différents moments de la journée (p. ex., un le matin et l'autre le soir).
Autres médicaments topiques contre l'acné utilisés de façon concomitante (pour traiter des lésions inflammatoires et non inflammatoires)	EC	Une irritation cumulative, parfois sévère, peut se produire, spécialement avec les agents exfoliants, desquamants et abrasifs.	Si une irritation sévère ou une dermatite se développe, on doit cesser l'application et instaurer un traitement approprié.
Sulfamides topiques	EC	Lorsque l'application de préparations topiques renfermant du peroxyde de benzoyle est suivie d'un produit topique contenant un sulfamide, cela peut causer un changement temporaire de la couleur (jaune/orange) de la peau et des poils du visage.	Éviter l'utilisation concomitante de ces agents.

Légende : EC = essai clinique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour usage externe (dermatologique) seulement. Non destiné à un usage oral, ophtalmique ou intravaginal.

Posologie recommandée et application

La peau doit être bien lavée à l'aide d'un nettoyant doux non irritant, puis rincée à l'eau tiède et asséchée (tapoter doucement la peau pour ce faire).

Une fois par jour, appliquer délicatement une mince couche de gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) ou CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) sur toutes les surfaces du visage affectées par l'acné. Une quantité de gel équivalant à la taille d'un petit pois doit être appliquée sur chacune des régions à traiter (p. ex., le front, le menton, chaque joue).

Il convient de se laver les mains avec du savon et de l'eau après l'application du gel CLINDOXYL ADV ou du gel CLINDOXYL.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Vu la faible absorption percutanée suivant une application topique, on ne s'attend pas à une exposition générale cliniquement significative chez les insuffisants rénaux.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Vu la faible absorption percutanée suivant une application topique, on ne s'attend pas à une exposition générale cliniquement significative chez les insuffisants hépatiques.

Oubli d'une dose

On doit expliquer au patient que s'il oublie une dose du gel CLINDOXYL ADV ou du gel CLINDOXYL, il ne doit pas appliquer une double dose pour compenser cet oubli; il doit simplement appliquer la dose suivante selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

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

Symptômes

Le peroxyde de benzoyle appliqué de façon topique n'est généralement pas absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généraux. Par contre, le phosphate de clindamycine appliqué de façon topique en quantité excessive peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'application topique d'une quantité excessive de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL peut entraîner une irritation cutanée sévère causée par le peroxyde de benzoyle et des effets indésirables gastro-intestinaux, y compris douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée, en raison de l'absorption générale du phosphate de clindamycine contenu dans le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL.

En cas d'ingestion accidentelle de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL, on peut s'attendre aux mêmes effets gastro-intestinaux anticipés avec la clindamycine orale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitement

Advenant la survenue de symptômes provoqués par l'application topique d'une quantité excessive de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL, on doit cesser l'administration du gel et attendre que la peau guérisse avant de reprendre le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des mesures adéquates (p. ex., application de compresses froides) doivent être prises pour soulager l'irritation causée par une application topique excessive. Il convient de respecter les directives cliniques ou les recommandations du centre antipoison de la région ou d'un professionnel de la santé, lorsque disponibles, concernant toute prise en charge additionnelle en cas d'application topique excessive ou d'ingestion accidentelle.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Phosphate de clindamycine : Le phosphate de clindamycine est un antibiotique semisynthétique obtenu à partir d'un antibiotique apparenté, la lincomycine. Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif *in vitro*, l'hydrolyse rapide *in vivo* transforme ce composé en clindamycine possédant une activité antibiotique. Tout comme les autres macrolides, la clindamycine inhibe la synthèse protéinique des bactéries en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes. La clindamycine *in vitro* inhibe *Propionibacterium acnes*, un organisme associé à l'acné commune. La clindamycine réduit aussi l'inflammation en inhibant la chimiotaxie des leucocytes.

Peroxyde de benzoyle : L'efficacité du peroxyde de benzoyle dans le traitement de l'acné commune est principalement attribuable à son activité bactéricide, spécialement envers *Propionibacterium acnes*, qui est l'organisme prédominant dans les follicules sébacés et les comédons. On suppose que l'activité antibactérienne de ce composé est attribuable à la production de radicaux d'oxygène libres capables d'oxyder les protéines de la bactérie. On croit que cette activité, combinée à un léger effet kératolytique, est responsable de son utilité dans le traitement de l'acné. On n'a pas rapporté de résistance de *P. acnes* avec le peroxyde de benzoyle. Chez les patients traités contre l'acné par la voie topique avec le peroxyde de benzoyle, la disparition de l'acné coïncide habituellement avec la réduction de la quantité de *P. acnes* et des acides gras libres.

Pharmacodynamie

Les études cliniques menées chez l'humain ont démontré que le gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) n'avait pas de potentiel phototoxique décelable ni de potentiel allergène de photocontact sur la peau humaine. On a trouvé que le gel CLINDOXYL possédait un potentiel d'irritation primaire non significatif. Aucun cas de sensibilisation de contact différée n'a été signalé.

Pharmacocinétique

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) : Dans le cadre d'une étude ouverte (regroupant 24 patients souffrant d'acné commune modérée ou sévère dans chaque groupe de traitement), l'utilisation topique d'environ 4 g de gel CLINDOXYL ADV une fois par jour pendant 5 jours dans des conditions d'utilisation maximale a procuré des concentrations de clindamycine quantifiables dans la circulation générale chez tous les patients de chaque groupe de traitement à partir d'une heure après l'application du produit. La clindamycine était absorbée lentement après application topique; les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes en moins de 6 heures. Toutes les concentrations plasmatiques de clindamycine étaient $\leq 5,1$ ng/mL le 5^e jour.

Peroxyde de benzoyle : On a montré que le peroxyde de benzoyle est absorbé par la peau, où il est converti en acide benzoïque. Moins de 5 % de la dose atteint la circulation générale sous forme d'acide benzoïque.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la délivrance : Conserver entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Au pharmacien :

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) :

Délivrer avec une date de péremption de 60 jours et préciser au patient de conserver le produit à la température ambiante (entre 15 et 25 °C), de ne pas le congeler, de maintenir le tube bien fermé et de le tenir hors de la portée des enfants.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) :

Délivrer avec une date de péremption de 60 jours et préciser au patient de conserver le produit à la température ambiante (entre 15 et 25 °C), de ne pas le congeler, de maintenir le tube bien fermé et de le tenir hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) :

Offert en tubes de 45 g.

Chaque gramme du gel CLINDOXYL ADV renferme du phosphate de clindamycine équivalent à 1 % (10 mg) de clindamycine en association avec 3 % (30 mg) de peroxyde de benzoyle dans une base qui contient : carbomère homopolymère, diméthicone, sulfosuccinate disodique de laureth, EDTA de disodium, glycérine, silice, poloxamère, eau purifiée et hydroxyde de sodium.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) :

Offert en tubes de 45 g.

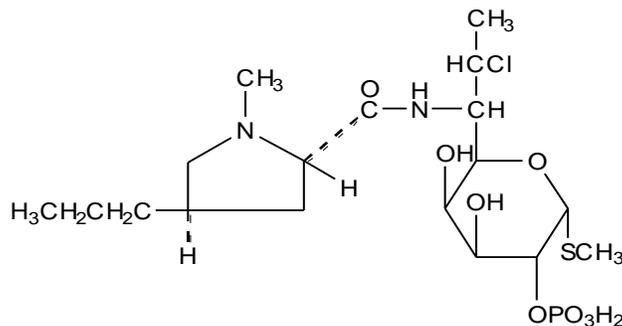
Chaque gramme du gel CLINDOXYL renferme du phosphate de clindamycine équivalent à 1 % (10 mg) de clindamycine en association avec 5 % (50 mg) de peroxyde de benzoyle dans une base qui contient : carbomère homopolymère, diméthicone, sulfosuccinate disodique de laureth, EDTA de disodium, glycérine, silice, méthylparabène, poloxamère, eau purifiée et hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique – Phosphate de clindamycine

Nom propre :	Phosphate de clindamycine
Nom chimique :	Méthyle 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(1-méthyl-trans-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-thréo- α -D-galacto-octopyranoside 2-(dihydrogène phosphate)
Formule moléculaire :	$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$
Masse moléculaire :	504,97
Formule développée :	

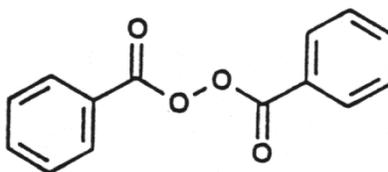


Propriétés physicochimiques :

Le phosphate de clindamycine est l'ester hydrosoluble d'un antibiotique semisynthétique produit par la 7(S)-chloro-substitution du groupe hydroxyle 7 (R) d'un antibiotique apparenté, la lincomycine. Il se présente comme une poudre cristalline hygroscopique de couleur blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool déshydraté et très peu soluble dans l'acétone. Il est pratiquement inodore et possède un goût amer.

Substance pharmaceutique – Peroxyde de benzoyle

Nom propre :	Peroxyde de benzoyle
Nom chimique :	Peroxyde de dibenzoyle
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{10}O_4$
Masse moléculaire :	242,2
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le peroxyde de benzoyle est une poudre amorphe ou granuleuse de couleur blanche qui sèche rapidement lorsqu'elle est exposée à l'air. Le peroxyde de benzoyle est peu soluble dans l'eau et l'alcool; il est soluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Étude clinique clés

Gel CLINDOXYL ADV (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %) :

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 5 – Résumé de la méthodologie et des données démographiques de l'étude

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (N = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
W0261-301 (référence 4)	Étude multicentrique à l'insu et à répartition aléatoire (1:1:1:1 dans chaque groupe étudié) où le gel CLINDOXYL ADV a été comparé à la clindamycine dans un excipient de gel, au peroxyde de benzoyle dans un excipient de gel et à l'excipient de gel seul	Administration topique unquotidienne (dans la région faciale) pendant 12 semaines	N = 1 315 patients souffrant d'acné commune (79 % de race blanche)	20,4 ans (12-45 ans)	60 % des participants étaient de sexe féminin

L'évaluation de la gravité de l'acné se fondait sur le nombre de lésions et l'échelle à 6 points IGA (*Investigator's Global Assessment – Évaluation globale du chercheur*) reproduite au tableau 6.

Tableau 6 Échelle IGA

0	Absence de lésions	Peau saine, exempte de lésions inflammatoires ou non inflammatoires
1	Quasi-absence de lésions	Lésions non inflammatoires rares, papules rares tout au plus
2	Acné légère	Plus que de grade 1, présence discrète de lésions non inflammatoires, pas plus que quelques lésions inflammatoires (papules/pustules seulement, aucune lésion nodulaire)
3	Acné modérée	Plus que de grade 2, lésions non inflammatoires pouvant être nombreuses, présence possible de quelques lésions inflammatoires, tout au plus une petite lésion nodulaire
4	Acné sévère	Plus que de grade 3, lésions non inflammatoires et inflammatoires pouvant être nombreuses, pas plus que quelques lésions nodulaires
5	Acné très sévère	Lésions non inflammatoires et inflammatoires nombreuses, présence de plusieurs lésions nodulaires; présence possible de lésions kystiques

Au début de l'étude, le nombre moyen de lésions acnéiques par patient était de 72 au total, soit 45,3 lésions non inflammatoires et 26,6 lésions inflammatoires. La majorité des patients (62 %) recrutés avaient un score IGA de 3 (valeurs variant de 2 à 4) au début de l'étude.

Résultats d'étude

Le gel CLINDOXYL ADV s'est avéré plus efficace que la clindamycine et l'excipient seul pour réduire le nombre de lésions acnéiques inflammatoires et non inflammatoires et le nombre total de lésions acnéiques. Il s'est aussi révélé plus efficace que le peroxyde de benzoyle pour réduire le nombre de lésions acnéiques inflammatoires et le nombre total de lésions acnéiques. En outre, le gel CLINDOXYL ADV a été plus efficace pour réduire la gravité de l'acné observée à la semaine 12, d'après la proportion de patients dont le score IGA s'était amélioré de deux points par rapport au score de départ et la proportion de patients qui présentaient une peau exempte ou quasi exempte de lésions. Le tableau 7 résume les résultats obtenus du début de l'étude à la 12^e semaine au regard des critères d'efficacité.

Tableau 7 Résultats au regard des critères d'évaluation principaux et des principaux critères d'évaluation secondaires (population d'analyse en intention de traiter)

12 ^e semaine	Gel CLINDOXYL ADV (N = 327)	Gel de clindamycine à 1 % (N = 328)	Gel de peroxyde de benzoyle à 3 % (N = 328)	Excipient de gel (N = 332)
Lésions inflammatoires^c				
Réduction absolue moyenne ^a	18,2	15,6 (<i>p</i> < 0,001)	16,8 (<i>p</i> = 0,015)	13,1 (<i>p</i> < 0,001)
Pourcentage moyen de réduction ^b	68,9 %	58,1 % (<i>p</i> < 0,001)	61,8 % (<i>p</i> = 0,005)	48,8 % (<i>p</i> < 0,001)
Lésions non inflammatoires^c				
Réduction absolue moyenne ^a	24,8	19,8 (<i>p</i> < 0,001)	22,2 (<i>p</i> = 0,102)	14,8 (<i>p</i> < 0,001)
Pourcentage moyen de réduction ^b	53,9 %	43,3 % (<i>p</i> < 0,001)	50,8 % (<i>p</i> = 0,199)	34,0 % (<i>p</i> < 0,001)
Nombre total de lésions^c				
Réduction absolue moyenne ^a	43,0	35,5 (<i>p</i> < 0,001)	39,0 (<i>p</i> = 0,032)	27,8 (<i>p</i> < 0,001)
Pourcentage moyen de réduction ^b	59,8 %	49,2 % (<i>p</i> < 0,001)	55,5 % (<i>p</i> = 0,077)	40,4 % (<i>p</i> < 0,001)
Évaluation globale du chercheur^d				
Pourcentage de patients dont le score IGA s'est amélioré d'au moins deux points entre le début de l'étude et la 12 ^e semaine ^a	39 %	25 % (<i>p</i> < 0,001)	30 % (<i>p</i> = 0,016)	18 % (<i>p</i> < 0,001)
Pourcentage de patients dont le score IGA correspondait à une peau exempte ou quasi exempte de lésions après 12 semaines de traitement ^b	45 %	28 % (<i>p</i> < 0,001)	35 % (<i>p</i> = 0,008)	24 % (<i>p</i> < 0,001)

^a Critères d'évaluation principaux. ^b Critères d'évaluation secondaires. ^c Valeurs *p* fondées sur une analyse de covariance (ANCOVA) tenant compte de trois facteurs : traitement, centre d'étude, interaction traitement-centre d'étude. L'interaction traitement-centre d'étude était exclue du modèle si elle n'était pas significative au niveau 0,1. ^d Valeurs *p* fondées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par centre. L'absence d'évaluation à la 12^e semaine équivalait à un échec thérapeutique. Le résultat du test de Breslow-Day dépassait le niveau de signification de 0,1, ce qui témoigne de la constance des résultats pour l'ensemble des centres d'étude.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) :

Dans le cadre de trois études cliniques à double insu, 673 patients ont été répartis au hasard pour suivre un traitement par le gel CLINDOXYL, le peroxyde de benzoyle ou la clindamycine (188 patients respectivement) ou un traitement par l'excipient de gel (109 patients). Le gel CLINDOXYL appliqué une fois par jour pendant 11 semaines s'est avéré significativement plus efficace que l'excipient, le peroxyde de benzoyle et la clindamycine dans le traitement des lésions inflammatoires d'acné faciale commune modérée ou modérément sévère dans deux des trois études (études 1 et 2). Selon l'évaluation globale du chercheur, les patients qui suivaient le traitement par le gel CLINDOXYL ont présenté dans deux des trois études (études 1 et 2) une amélioration globale supérieure à celle observée chez les patients traités par le peroxyde de benzoyle, la clindamycine et l'excipient. Les patients devaient se laver le visage, l'assécher, puis appliquer le médicament sur tout le visage une fois par jour, le soir avant le coucher. Les patients ont été soumis à une évaluation et les lésions acnéiques ont été comptées lors de chaque visite à la clinique, prévues aux semaines 2, 5, 8 et 11. Les principales mesures de l'efficacité étaient le compte des lésions et l'évaluation globale du chercheur à la semaine 11. Le tableau 8 présente les pourcentages de réduction du nombre de lésions non inflammatoires, du nombre de lésions inflammatoires et du nombre total de lésions inflammatoires et les scores d'amélioration globale obtenus à la semaine 11 dans le cadre des trois études.

Tableau 8 Résultats au regard des critères d'évaluation principaux (ensemble de données retenues¹)

11 ^e semaine	Pourcentage moyen de réduction		
	Étude 1 (n = 108)	Étude 2 (n = 226)	Étude 3 (n = 250)
Nombre de lésions non inflammatoires*			
Gel CLINDOXYL	26,5	40,4	25,7
Gel de clindamycine à 1 %	-5,2 (<i>p</i> = 0,007)	15,3 (<i>p</i> = 0,003)	11,2 (<i>p</i> < 0,001)
Gel de peroxyde de benzoyle à 5 %	14,2 (<i>p</i> = 0,309)	34,9 (<i>p</i> = 0,456)	18,8 (<i>p</i> = 0,091)
Excipient de gel	-12,6 (<i>p</i> = 0,001)	-9,6 (<i>p</i> < 0,001)	15,4 (<i>p</i> = 0,037)
Nombre de lésions inflammatoires*			
Gel CLINDOXYL	66,5	58,4	43,4
Gel de clindamycine à 1 %	34,5 (<i>p</i> = 0,010)	35,9 (<i>p</i> < 0,001)	39,8 (<i>p</i> = 0,517)
Gel de peroxyde de benzoyle à 5 %	39,5 (<i>p</i> = 0,037)	39,4 (<i>p</i> = 0,003)	33,5 (<i>p</i> = 0,107)
Excipient de gel	18,2 (<i>p</i> < 0,001)	-7,6 (<i>p</i> < 0,001)	28,6 (<i>p</i> = 0,051)

11 ^e semaine	Pourcentage moyen de réduction		
	Étude 1 (n = 108)	Étude 2 (n = 226)	Étude 3 (n = 250)
Nombre total de lésions*			
Gel CLINDOXYL	41,5	47,7	32,5
Gel de clindamycine à 1 %	10,4 (p = 0,003)	26,5 (p = 0,001)	23,5 (p = 0,021)
Gel de peroxyde de benzoyle à 5 %	21,9 (p = 0,066)	38,3 (p = 0,097)	25,5 (p = 0,076)
Excipient de gel	-1,4 (p < 0,001)	-6,0 (p < 0,001)	20,6 (p = 0,015)
Pourcentage de patients présentant une amélioration globale allant de bonne à excellente**			
Gel CLINDOXYL	75,0	62,7	31,5
Gel de clindamycine à 1 %	37,9 (p = 0,010)	35,0 (p = 0,002)	44,3 (p = 0,197)
Gel de peroxyde de benzoyle à 5 %	41,7 (p = 0,030)	41,2 (p = 0,013)	32,9 (p = 0,745)
Excipient de gel	14,8 (p < 0,001)	6,5 (p < 0,001)	35,1 (p = 0,577)

¹ Seuls les patients qui participaient à l'étude jusqu'à la fin et respectaient le protocole étaient considérés comme des sujets d'étude valides; les données les concernant ont été incluses dans l'ensemble de données retenues.

* Comparaisons entre les traitements et le traitement par le gel CLINDOXYL : une analyse de variance simple où le traitement était l'effet a servi à calculer les valeurs *p*.

** L'amélioration globale était objectivée sur une échelle allant de 0 à 4, où 0 = aggravation, 1 = faible, 2 = passable, 3 = bon et 4 = excellent. Variable dichotomisée, à savoir *réussite* (scores de l'amélioration globale de 3 ou 4) ou *échec* (scores de 0, 1 ou 2). Comparaisons entre les traitements et le traitement par le gel CLINDOXYL : une régression logistique où le traitement était l'effet a servi à calculer les valeurs *p*.

MICROBIOLOGIE

Aucune étude microbiologique n'a été menée dans le cadre des essais cliniques portant sur le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL.

La clindamycine et le peroxyde de benzoyle utilisés seuls exercent *in vitro* une activité dirigée contre *Propionibacterium acnes*, un organisme associé à l'acné commune; cependant, l'importance clinique de cette activité contre *P. acnes* n'a pas été établie et on ne l'a pas abordée lors des essais cliniques portant sur le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL.

Une résistance bactérienne peut se développer envers les macrolides, tels que la clindamycine, spécialement lorsqu'ils sont utilisés seuls. La résistance à la clindamycine est souvent associée à la résistance à l'érythromycine et à la lincomycine. Le traitement par la clindamycine peut être associé à la prolifération d'organismes antibiorésistants (p. ex., *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Toutefois, l'incorporation de peroxyde de benzoyle dans les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL permet de réduire le risque d'émergence d'organismes résistants à la clindamycine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez l'animal

Aucune étude portant sur la toxicité potentielle d'une seule dose de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL n'a été menée.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) : L'indice d'irritation oculaire du gel CLINDOXYL a été évalué chez le lapin. L'évaluation de la cornée et de l'iris n'a pas démontré de réaction positive à la suite d'une seule application (100 mg) du gel CLINDOXYL. On n'a rapporté aucun œdème ni suppuration de la conjonctive. Un érythème mineur de la conjonctive ayant duré tout au plus 24 heures a été signalé dans le cas d'un animal. En ce qui a trait à l'irritation oculaire possible, le gel CLINDOXYL est considéré comme très légèrement irritant.

Toxicité chronique chez l'animal

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) : La toxicité chronique du gel CLINDOXYL a été étudiée chez le rat et le porc miniature. Les résultats des études sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Toxicité chronique du gel CLINDOXYL

Espèces	Traitement	Voie d'administration	Durée	Résultats
Rat (Sprague-Dawley)	Gel CLINDOXYL à 80, 400 ou 2 000 mg/kg/jour; excipient de gel à 2 000 mg/kg/jour	Topique; 6 h d'exposition sous occlusion/jour	28 jours	Aucun signe clinique observé, aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation de nourriture. En comparaison avec les témoins, le taux moyen d'érythème par semaine était plus élevé chez les femelles recevant une forte dose; les mâles qui recevaient une faible dose montraient une augmentation du nombre de neutrophiles et une diminution du nombre de lymphocytes; les femelles recevant une dose moyenne avaient moins de plaquettes; les taux de glucose sanguin étaient élevés chez les femelles recevant des doses faibles et moyennes, l'AST sérique était élevée chez les mâles recevant la dose moyenne, à l'autopsie aucun effet sur le poids des organes, sur le poids relatif des organes ou l'histopathologie; une mort accidentelle d'un animal témoin au jour 1.
Porc miniature	Gel CLINDOXYL* à 50 ou 500 mg/kg/jour; aucun âge déterminé Gel CLINDOXYL à 500 mg/kg/jour; excipient de gel à 500 mg/kg/jour *Conservé pendant 60 jours à la température ambiante, puis entreposé à 2-8 °C jusqu'à l'application.	Topique; 6 h d'exposition sans occlusion/jour	90 jours	Aucune observation reliée au traitement n'a été faite sur les animaux sacrifiés dans aucun des groupes posologiques. L'application de CLINDOXYL ou de son excipient n'a eu aucun effet sur le poids absolu des organes, les rapports relatifs entre les organes et le poids corporel, ou les rapports relatifs entre les organes et le cerveau dans aucun des groupes posologiques. Seules quelques lésions importantes ont été observées durant cette étude et elles ont été interprétées comme des constatations imprévues. Aucun changement relié au traitement n'a été consigné au moment de l'évaluation histopathologique des tissus.

Mutagenicité et cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de mutagenicité portant sur le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL n'a été menée.

Phosphate de clindamycine : Le phosphate de clindamycine ne s'est pas révélé génotoxique dans le test d'Ames et le test du micronoyau chez le rat.

Peroxyde de benzoyle : De nombreuses études *in vitro* et une étude de génotoxicité *in vivo* portant sur le peroxyde de benzoyle ont été menées et citées dans la littérature publiée. Quelques études *in vitro* donnent à penser que le peroxyde de benzoyle pourrait être faiblement mutagène, mais le profil global de génotoxicité du produit ne fait ressortir aucun fait significatif sur le plan biologique à cet égard.

Il a été démontré que le peroxyde de benzoyle était non mutagène dans le test d'Ames et d'autres épreuves, y compris l'essai à dominance létale chez des souris.

Gel CLINDOXYL (clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %) : Une étude menée durant 2 ans chez des souris n'a révélé aucun accroissement du risque cancérogène après l'administration topique de gel CLINDOXYL à des doses atteignant 8 000 mg/kg/jour (24 000 mg/m²/jour). Une étude de photocancérogénicité d'une durée de 52 semaines réalisée chez des souris glabres exposées à des rayons ultraviolets et au gel CLINDOXYL à des doses atteignant 2 500 mg/kg/jour (7 500 mg/m²/jour) a révélé une légère réduction du délai médian d'apparition de tumeurs comparativement aux rayons ultraviolets seuls.

Étude de toxicologie sur la reproduction et le développement

Aucune étude de tératologie portant sur le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL n'a été menée.

Phosphate de clindamycine : Des études de reproduction animale ont été menées chez des rats et des souris à des doses de clindamycine variant de 100 à 600 mg/kg/jour, administrées par voie sous-cutanée ou orale. Ces études n'ont révélé aucune altération de la fertilité ni lésion fœtale causée par la clindamycine.

Des injections sous-cutanées de phosphate de clindamycine à 100 et 180 mg/kg/jour (solution aqueuse) durant les jours 6 à 15 de la gestation chez des souris ICR et CF1 et des rats Sprague-Dawley n'ont eu aucun effet défavorable sur le poids de la portée, le nombre de petits, vivants ou morts, par portée et le nombre de résorptions par portée. Les fœtus des rats et des souris CF1 n'ont montré aucun signe d'activité tératogène lors de l'examen de malformations importantes externes, viscérales et squelettiques. Chez les fœtus des souris ICR, on a observé une faible fréquence de fente palatine. La fréquence de fente palatine dans la portée traitée par le phosphate de clindamycine ne présentait pas de différence significative par rapport à celle signalée pour la portée des témoins.

Peroxyde de benzoyle : Dans une étude toxicologique portant à la fois sur l'administration de doses répétées et sur la reproduction/le développement, le peroxyde de benzoyle (250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour) a été administré par voie orale à des rats mâles pendant 29 jours et à des rates pendant 41 à 51 jours. Aucun changement lié au traitement n'a été observé quant aux paramètres suivants : période d'accouplement, taux d'accouplement, taux de conception, taux de mise bas, taux de naissance, période de gestation, nombre de lutéinisations, nombre d'implantations et taux de perte d'embryons et de fœtus après implantation. Chez les jeunes rats, on a observé une baisse significative du poids corporel dans le groupe recevant la dose élevée. Les anomalies légères ont plus que triplé dans le groupe ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg/jour, comparativement aux autres groupes de l'étude. La dose sans effet nocif observé sur la reproduction a été établie à 500 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Bollert JA *et al.* Teratogenicity and neonatal toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;27:322-339.
2. Decker LC *et al.* Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:326-330.
3. Del Rosso J. Combination Topical Therapy in the Treatment of Acne. *Cutis* 2006;78(suppl. 2[i]:5-12):5-11.
4. Eichenfield LF et Alio Saenz AB. Safety and Efficacy of Clindamycin Phosphate 1.2% - Benzoyl Peroxide 3% Fixed-Dose Combination Gel for the Treatment of Acne Vulgaris: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active- and Vehicle-Controlled Study. *J Drugs Dermatol* 2011;10(12):1382-1396.
5. Hoeffler U *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and related microbial species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1976;10:387-394.
6. Lookingbill DP *et al.* Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590-595.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

GeI CLINDOXYL ADV

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle

GeI CLINDOXYL

gel de clindamycine et de peroxyde de benzoyle

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL 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 le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL?

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL sont appliqués sur la peau pour traiter l'acné modérée. Ils ne doivent pas être utilisés pour traiter l'acné (kystique) sévère.

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL contiennent un ingrédient antibactérien appelé clindamycine qui traite seulement les infections bactériennes. La clindamycine ne traite pas les infections virales.

On ignore si les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL sont sûrs et efficaces chez les personnes de moins de 12 ans et celles de plus de 65 ans.

Comment les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL agissent-ils?

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL agissent en :

- ralentissant ou en interrompant la prolifération des bactéries qui causent l'acné;
- éliminant les bactéries qui causent l'acné.

Quels sont les ingrédients des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL?

Ingrédients médicinaux des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL : phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle.

Ingrédients non médicinaux du gel CLINDOXYL ADV : carbomère homopolymère, diméthicone, sulfosuccinate disodique de lauréth, EDTA de disodium, glycérine, poloxamère, eau purifiée, silice et hydroxyde de sodium.

Ingrédients non médicinaux du gel CLINDOXYL : carbomère homopolymère, diméthicone, sulfosuccinate disodique de lauréth, EDTA de disodium, glycérine, méthylparabène, poloxamère, eau purifiée, silice et hydroxyde de sodium.

Sous quelles formes se présentent les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL?

Gel topique CLINDOXYL ADV (phosphate de clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 3 %).

Gel topique CLINDOXYL (phosphate de clindamycine à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %).

Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL ne doivent pas être utilisés si :

Vous êtes allergique :

- à la clindamycine;
- au peroxyde de benzoyle;
- à la lincomycine, un antibiotique;
- à tout autre ingrédient des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL. Voir **Quels sont les ingrédients des gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL?**

Vous présentez ou avez déjà présenté :

- une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse;
- une diarrhée sanglante, sévère ou prolongée après la prise d'antibiotiques.

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 le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- allaitez ou prévoyez allaiter.

Si vous allaitez :

- n'appliquez pas le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL sur votre poitrine ou sur vos seins pour éviter que votre bébé n'en ingère.

Autres mises en garde

- Les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL sont réservés à l'usage externe.
- Gardez les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL loin :
 - des yeux;
 - des narines;
 - de la bouche et des lèvres;
 - des autres muqueuses, comme l'intérieur du vagin;
 - des régions de la peau fendillées ou irritées;
 - de la peau brûlée par le soleil, jusqu'à ce qu'elle soit guérie.
- En cas de contact avec l'une des régions mentionnées ci-dessus, rincez abondamment avec de l'eau pendant au moins 5 minutes. Si le malaise persiste, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez soin de ne pas appliquer une trop grande quantité du produit. Une application excessive peut entraîner une irritation cutanée. Le cas échéant, utilisez le gel moins souvent.
- Limitez votre exposition au soleil. Si vous ne pouvez éviter une exposition au

soleil, portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire. N'utilisez pas de lampes solaires ni de lits de bronzage.

- N'utilisez pas d'autres médicaments contre l'acné sur votre peau, à moins d'avis contraire de votre professionnel de la santé.
- Si vous avez utilisé récemment d'autres médicaments renfermant de la clindamycine ou de l'érythromycine, le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL pourrait ne pas être aussi efficace que prévu. Informez votre professionnel de la santé si vous avez utilisé ces autres médicaments récemment.

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 les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL :

- Médicaments servant à détendre les muscles durant une intervention chirurgicale.
- Érythromycine, un antibiotique.
- Médicaments qui sont appliqués sur la peau et qui contiennent de la trétinoïne, de l'isotrétinoïne ou du tazarotène.
- Médicaments appelés sulfamides, qui sont appliqués sur la peau, tels que la dapsonne ou la sulfacétamide.
- Autres médicaments contre l'acné appliqués sur la peau.

Comment utiliser les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL ?

- Avant d'appliquer le gel :
 - lavez votre peau avec un nettoyant doux qui n'est pas irritant;
 - rincez-la avec de l'eau chaude;
 - asséchez-la en la tapotant doucement.
- Appliquez le gel uniquement sur votre peau.
- Après l'application :
 - lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux en début de traitement, utilisez le médicament uniquement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- La mauvaise utilisation ou la surutilisation du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par la clindamycine (résistance). Cela signifie que les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL pourraient ne pas produire l'effet escompté chez vous dans l'avenir.
- Ne partagez pas vos médicaments.

Dose habituelle

- Appliquez une mince couche de gel sur la région touchée, une fois par jour.
- Pour le visage, appliquez une quantité de gel équivalant à la taille d'un petit pois sur chacune des régions du visage à traiter, par exemple :
 - le menton;
 - chaque joue;
 - le front.

Surdose

En cas d'ingestion accidentelle du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL, consultez un médecin.

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL, 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 avez oublié une dose de ce médicament, appliquez-la dès que vous constatez cet oubli. N'appliquez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés aux gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL ?

Lorsque vous utilisez le gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- éruption cutanée s'accompagnant de rougeur ou de bosses;
- peau sèche ou qui démange;
- engourdissement ou picotements de la peau;
- sensation de brûlure ou douleur cuisante;
- desquamation (peau qui pèle);
- décoloration de la peau à l'endroit où le médicament a été appliqué;
- sensibilité à la lumière du soleil;
- aggravation de l'acné.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
RARE Colite (inflammation de l'intestin) : <ul style="list-style-type: none"> • crampes; • douleurs intenses; • ballonnement; • diarrhée sévère ou prolongée (sanglante ou liquide); • nausées; • vomissements. 			✓
Folliculite (infection des follicules pileux) : <ul style="list-style-type: none"> • petites bosses rouges ou blanches à la base d'un poil; • peau sensible ou douloureuse; • ampoules; • peau qui démange. 			✓
Réaction allergique sévère : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée accompagnée de boursoufflures et de démangeaisons (urticaire); • enflure de la bouche, de la langue ou du visage provoquant une difficulté à respirer; • collapsus. 			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 25 °C). Ne le congélez pas. Maintenez le tube bien fermé.

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

S'il reste du gel CLINDOXYL ADV ou CLINDOXYL 60 jours après la date d'achat, vous devez le jeter et consulter votre professionnel de la santé.

Pour en savoir plus sur les gels CLINDOXYL ADV et CLINDOXYL :

- 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 (www.gsk.ca), ou encore en composant le 1-800-387-7374 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 2 novembre 2018

©2018 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.