

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCABTREO^{MC}

Gel topique de phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p, d'adapalène à 0,15 % p/p et de peroxyde de benzoyle à 3,1 % p/p

Traitement de l'acné

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8

Date d'autorisation initiale :
14 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 271199

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)12	
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.3 Interactions médicament-comportement	13
9.4 Interactions médicament-médicament	13

9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.3	Pharmacocinétique	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
14.2	Résultats des études	22
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CABTREO (phosphate de clindamycine, adapalène et peroxyde de benzoyle) est indiqué pour le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients de 12 ans et plus.

CABTREO contient de la clindamycine, un agent antibactérien. Afin de réduire le risque d'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et d'assurer l'efficacité de la clindamycine, CABTREO doit être utilisé seulement pour l'indication et l'usage clinique autorisés.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CABTREO ont été établies chez les enfants de 12 ans et plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : CABTREO n'a été utilisé que chez un nombre limité de sujets de 65 ans ou plus lors des essais cliniques; par conséquent, son innocuité et son efficacité n'ont pu être établies au sein de cette population de patients (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité au phosphate de clindamycine, à l'adapalène, au peroxyde de benzoyle ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- CABTREO est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'entérite régionale (maladie de Crohn), de colite ulcéreuse ou de colite associée aux antibiotiques.
- CABTREO est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui prévoient devenir enceintes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer une mince couche de CABTREO une fois par jour sur les régions touchées.

CABTREO est destiné uniquement à un usage topique. Il ne convient pas à un usage buccal, ophtalmique ou intravaginal.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants de moins de 12 ans (voir [7.1.3 Enfants](#)).

4.4 Administration

Avant d'appliquer CABTREO, laver la région touchée, rincer avec de l'eau tiède et sécher la peau en la tapotant. Appliquer une quantité de CABTREO de la grosseur d'un pois sur le bout d'un doigt, répartir également cette quantité sur le menton, les joues, le nez et le front, puis frotter délicatement afin d'étendre sur tout le visage une fois par jour. Si le patient prend un bain ou une douche avant l'application du produit, il doit bien sécher sa peau avant d'appliquer le gel.

Bien se laver les mains après l'application de CABTREO. Au besoin, appliquer un hydratant avant ou après l'utilisation de CABTREO; il faut cependant laisser suffisamment de temps à la peau pour sécher entre les deux applications.

Éviter tout contact du produit avec les yeux, la bouche, les plis des ailes du nez, les muqueuses et les régions où la peau est craquée, eczémateuse ou brûlée par le soleil. Si CABTREO entre en contact avec les yeux ou la peau autour de ceux-ci, rincer la région abondamment à l'eau.

4.5 Dose omise

Le patient doit appliquer la dose oubliée dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose omise. Il ne doit pas tenter de compenser la dose oubliée en appliquant une plus grande quantité de médicament.

5 SURDOSAGE

L'utilisation topique de CABTREO entraîne rarement un surdosage aigu. Si CABTREO est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et une rougeur marquée, une desquamation ou un inconfort peuvent survenir. D'après la littérature médicale, la clindamycine peut être absorbée par voie topique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)). En cas d'ingestion accidentelle, traiter les symptômes.

L'ingestion accidentelle d'adapalène peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux associés à l'ingestion d'une quantité excessive de vitamine A (hypervitaminose) ou d'autres rétinoïdes, y compris des effets tératogènes chez les femmes en âge de procréer. En cas d'ingestion accidentelle, il faut surveiller le patient et administrer au besoin des soins de soutien appropriés, y compris un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux*
Topique	Gel Phosphate de clindamycine (1,2 % p/p), adapalène (0,15 % p/p) et peroxyde de benzoyle (3,1 % p/p)	Homopolymère de carbomère de type C (carbomère 980), hydroxyde de potassium, propylène glycol et eau purifiée

* Ne contient aucun parfum, colorant ou alcool.

CABTREO est une triple combinaison de phosphate de clindamycine, d'adapalène et de peroxyde de benzoyle.

CABTREO est un gel polymérique aqueux, lisse et opaque de blanc à blanc cassé présenté dans une pompe de 50 g. Les échantillons remis aux médecins sont présentés dans des tubes laminés de 3,5 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CABTREO est strictement réservé à un usage externe. Il n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

Éviter tout contact du produit avec les yeux, les paupières, les plis des ailes du nez, les lèvres, les muqueuses ou la peau gravement enflammée. Ne pas appliquer le produit sur des coupures, des plaies ouvertes, des abrasions, la peau eczémateuse, la peau brûlée par le soleil ou d'autres régions où le traitement n'est pas indiqué.

CABTREO doit être appliqué uniquement sur les régions atteintes. Éviter l'usage excessif.

L'emploi concomitant d'un autre médicament topique contre l'acné n'est pas recommandé, car l'effet irritant des traitements risque d'être cumulatif, tout particulièrement en cas d'utilisation d'agents d'exfoliation, de desquamation ou de dermabrasion. Éviter l'utilisation concomitante d'autres produits topiques potentiellement irritants (savons ou nettoyants médicamenteux ou abrasifs, savons et produits cosmétiques qui assèchent grandement la peau, produits contenant des concentrations élevées d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime). Éviter de recourir à l'électrolyse, aux cires et aux produits chimiques à des fins d'épilation sur une peau traitée par CABTREO.

CABTREO peut décolorer les cheveux et les tissus teints. Faire preuve de prudence lors de l'application près de la naissance des cheveux (voir [9.3 Interactions médicament-](#)

[comportement](#)).

Conseiller aux patients d'utiliser des produits cosmétiques non comédogènes (*voir* [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Certains signes et symptômes cutanés comme l'érythème, la sécheresse, la desquamation, la sensation de brûlure ou le prurit sont associés à l'application de rétinoïdes topiques et peuvent survenir lors de l'utilisation de CABTREO. Ces effets liés au traitement surviennent généralement durant les quatre premières semaines de traitement, sont généralement d'intensité légère ou modérée et s'estompent habituellement à mesure que la peau s'adapte à l'utilisation continue. Selon la gravité des effets indésirables, on peut conseiller aux patients d'utiliser un hydratant, de réduire la fréquence d'utilisation du médicament ou d'interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les symptômes disparaissent (*voir* [4.4 Administration](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Les données existantes concernent l'usage chez l'animal seulement (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

Appareil digestif

La clindamycine administrée par voie orale ou parentérale a été associée à une colite sévère pouvant entraîner le décès du patient. L'utilisation de la préparation topique de clindamycine peut entraîner l'absorption de l'antibiotique par la surface de la peau. Des cas de diarrhée, de colite et de colite pseudomembraneuse peuvent survenir jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par la clindamycine administrée par voie orale et parentérale. En cas de diarrhée importante, il faut mettre fin au traitement par CABTREO. Les agents antipéristaltiques comme les opiacés et la combinaison de diphénoxylate-atropine peuvent prolonger et/ou aggraver une colite sévère.

D'après les résultats d'études, les toxines produites par *Clostridia* sont l'une des principales causes de colite associée aux antibiotiques. La colite se caractérise généralement par une diarrhée persistante et sévère ainsi que des crampes abdominales sévères, et peut être accompagnée de sang et de mucus. L'examen endoscopique peut révéler une colite pseudomembraneuse. Les coprocultures de *Clostridium difficile* et le dosage de la toxine *C. difficile* dans les selles peuvent être utiles au diagnostic. **En cas de diarrhée importante, il faut mettre fin au traitement. Une endoscopie du gros intestin doit être envisagée pour poser un diagnostic définitif en cas de diarrhée sévère.**

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Risque tératogène (effet de classe)

L'adapalène topique est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui prévoient devenir enceintes en raison du risque d'exposition générale accrue causée par divers facteurs

(p. ex. lésions de la barrière cutanée, usage excessif) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Il est peu probable que la prescription de CABTREO sans la présence d'une des indications approuvées ne procure des effets bénéfiques au patient. Cela risque d'entraîner l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments.

Risque de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée de CABTREO peut entraîner une prolifération excessive d'organismes non sensibles, y compris des champignons. Si cela se produit, il faut mettre fin au traitement par CABTREO et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

La résistance de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*; auparavant connue sous le nom de *Propionibacterium acnes*) à la clindamycine a été documentée. La résistance à la clindamycine est souvent associée à une résistance à l'érythromycine. Si cela se produit, il faut mettre fin au traitement par CABTREO et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Appareil cutané

Photosensibilité

CABTREO peut augmenter la sensibilité aux rayons ultraviolets. Il faut éviter ou minimiser l'exposition au soleil (y compris les lits de bronzage et les lampes solaires) après l'application de CABTREO. Indiquer aux patients d'utiliser des écrans solaires (ayant un facteur de protection solaire [FPS] d'au moins 15) et de porter des vêtements protecteurs (p. ex. un chapeau) s'il n'est pas possible d'éviter l'exposition au soleil.

Irritation locale

L'utilisation de CABTREO peut entraîner un érythème, une desquamation, une sécheresse et une sensation de picotement ou de brûlure. Ces effets sont plus susceptibles de se produire durant les quatre premières semaines de traitement, sont généralement d'intensité légère ou modérée et s'atténuent habituellement avec la poursuite du traitement. Une dermatite de contact irritative et allergique peut survenir. Selon la gravité des effets indésirables, on devrait conseiller aux patients d'utiliser un hydratant, de réduire la fréquence d'utilisation de CABTREO ou d'arrêter de l'utiliser. Le produit ne doit pas être appliqué sur les coupures, les abrasions, la peau eczémateuse ou brûlée par le soleil.

Éviter l'utilisation concomitante d'autres produits topiques potentiellement irritants (savons ou nettoyants médicamenteux ou abrasifs, savons et produits cosmétiques qui assèchent grandement la peau, produits contenant des concentrations élevées d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime).

En cas de coup de soleil, laisser la peau guérir avant d'utiliser CABTREO. Les conditions météorologiques extrêmes, comme le vent ou le froid, peuvent causer davantage d'irritation chez les patients traités par l'adapalène.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

CABTREO est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui prévoient devenir enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On ne dispose pas de données sur l'utilisation de CABTREO chez les femmes enceintes permettant d'évaluer le risque de malformation grave, de fausse couche ou d'issue défavorable pour la mère ou le fœtus associé au médicament.

Quelques rapports font état de malformations congénitales chez des bébés nés de mères exposées à des rétinoïdes topiques comme l'adapalène pendant la grossesse. Aucune étude prospective bien contrôlée n'a toutefois été menée sur l'utilisation des rétinoïdes topiques, y compris l'adapalène, chez les femmes enceintes. Une étude rétrospective menée auprès de mères ayant été exposées à la trétinoïne topique durant le premier trimestre de la grossesse n'a révélé aucune augmentation des malformations chez les nouveau-nés. Si la patiente devient enceinte durant le traitement par l'un de ces médicaments, il faut mettre fin au traitement.

Dans un nombre limité d'essais cliniques publiés menés chez des femmes enceintes ayant reçu de la clindamycine durant le premier trimestre de la grossesse, il n'y avait aucune différence quant au taux de malformations congénitales graves signalées chez les nourrissons exposés *in utero* au médicament et les nourrissons non exposés.

Dans un nombre limité d'essais cliniques publiés menés chez des femmes enceintes, l'administration de la clindamycine par voie générale durant le deuxième et troisième trimestres n'a pas été associée à une augmentation des malformations graves.

L'exposition générale au peroxyde de benzoyl n'a pas été établie. D'après les données publiées, le peroxyde de benzoyl est rapidement transformé en acide benzoïque, une substance endogène qui est éliminée dans l'urine. L'utilisation de peroxyde de benzoyl par la mère ne devrait donc pas exposer le fœtus à ce médicament.

7.1.2 Femmes qui allaitent

En raison du risque d'effets indésirables graves pouvant se manifester chez les nourrissons, on doit décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou de cesser le traitement en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Durant l'allaitement, CABTREO ne doit pas être appliqué sur la poitrine, et des mesures doivent être prises pour éviter l'exposition accidentelle du nourrisson au médicament.

Il n'existe aucune donnée sur la présence de phosphate de clindamycine, d'adapalène et de peroxyde de benzoyl dans le lait humain, sur les effets chez les enfants nourris au sein ou sur la production de lait après l'administration topique. La présence de clindamycine dans le lait maternel a toutefois été signalée après l'administration du médicament par voie orale et parentérale.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CABTREO n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Le nombre de sujets de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur CABTREO était insuffisant pour permettre de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pouvant survenir durant le traitement par CABTREO sont des réactions d'intensité légère ou modérée au point d'application, telles qu'une irritation cutanée caractérisée par une desquamation, une sécheresse, un érythème et une sensation de picotements/brûlure.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans deux essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par les excipients, des sujets de 9 ans ou plus ont appliqué CABTREO ou les excipients une fois par jour pendant 12 semaines. Les effets indésirables signalés par > 1 % des sujets traités par CABTREO et plus souvent que par les sujets traités par les excipients sont présentés dans le tableau 2. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Des effets indésirables sévères ont été signalés par 0,8 % des sujets traités.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés par > 1 % des patients du groupe CABTREO et plus souvent que par les patients du groupe des excipients

	CABTREO N = 242 n (%)	Excipients N = 121 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	48 (19,8)	2 (1,7)
Douleur au site d'application ¹	33 (13,6)	1 (0,8)
Sécheresse au site d'application	7 (2,9)	0
Exfoliation au site d'application	4 (1,7)	0
Irritation au site d'application	5 (2,1)	0
Xérose	3 (1,2)	1 (0,8)
Dermatite au site d'application	3 (1,2)	0
Érythème au site d'application	3 (1,2)	0
Investigations	6 (2,5)	2 (1,7)
Test de dépistage du coronavirus positif	3 (1,2)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7 (2,9)	1 (0,8)
Érythème	3 (1,2)	0

1. La douleur au site d'application était définie comme une sensation de picotement, de brûlure ou de douleur au point d'application.

Durant les essais cliniques, on a effectué des tests de tolérabilité locale à chaque visite de l'étude en évaluant l'érythème, la desquamation, les démangeaisons, et la sensation de brûlure et de picotements. Les signes et symptômes de la tolérabilité locale au niveau du visage signalés chez les sujets traités par CABTREO ou par les excipients durant la période de traitement de 12 semaines sont présentés dans le tableau 3. Les résultats des évaluations à la semaine 12 et la fréquence maximale signalée sont également indiqués.

Tableau 3 : Évaluation de la tolérabilité cutanée durant la période de traitement de 12 semaines chez les sujets atteints d'acné vulgaire traités par CABTREO dans les essais cliniques 1 et 2

	Fréquence maximale durant le traitement*			Semaine 12 (fin du traitement)**		
	Atteinte légère (%)	Atteinte modérée (%)	Atteinte sévère (%)	Atteinte légère (%)	Atteinte modérée (%)	Atteinte sévère (%)
CABTREO (n = 242)						
Érythème	34,2	19,7	2,1	22,4	6,5	0,5
Sensation de brûlure	29,6	10,7	3,0	4,2	1,4	0,9
Desquamation	26,7	3,4	0	7,0	0,9	0
Démangeaisons	24,3	3,4	0,4	6,0	0,9	0
Sensation de picotements	20,5	5,1	2,6	2,3	0,9	0,5
Excipients (n = 121)						
Érythème	22,5	21,7	1,7	25,5	5,5	0
Sensation de brûlure	2,5	0,8	0,8	0,9	0	0
Desquamation	12,5	0	0	4,5	0	0
Démangeaisons	11,6	0,8	0	1,8	0	0
Sensation de picotements	3,3	0,8	0	1,8	0	0

* Les dénominateurs utilisés pour calculer les pourcentages étaient le nombre de sujets ayant subi au moins une évaluation de la tolérabilité cutanée après le début de l'étude.

** Les dénominateurs utilisés pour calculer les pourcentages étaient le nombre de sujets ayant subi une évaluation à la semaine 12.

Les scores de tolérabilité locale pour l'érythème, la desquamation, les démangeaisons, la sensation de brûlure et la sensation de picotements augmentaient généralement durant les deux premières semaines de traitement et diminuaient par la suite. Ces réactions surviennent généralement au début du traitement et tendent à s'atténuer graduellement avec le temps.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Troubles psychiatriques : dépression

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite de contact, sécheresse cutanée et enflure du visage

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucune donnée n'a été recueillie après la commercialisation de CABTREO.

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de produits contenant du phosphate de clindamycine, de l'adapalène et du peroxyde de benzoyle après leur approbation : anaphylaxie, réactions allergiques, coups de soleil, cloques, prurit, hyperpigmentation et hypopigmentation.

Étant donné que ces effets sont déclarés volontairement après la commercialisation par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

CABTREO est un produit pour application topique dont la biodisponibilité dans la circulation générale est faible. Puisque CABTREO peut causer une irritation locale, il est possible que l'utilisation concomitante de nettoyants abrasifs, d'agents qui assèchent grandement la peau ou de produits irritants puisse produire des effets irritants cumulatifs.

Il a été démontré que la clindamycine possède des propriétés de blocage neuromusculaire et d'antagonisme possible de l'érythromycine et des aminoglycosides.

9.3 Interactions médicament-comportement

CABTREO ne doit pas entrer en contact avec des matériaux teints, y compris les cheveux et les tissus, car cela peut entraîner un blanchiment et une décoloration.

Comme c'est le cas avec d'autres rétinoïdes, il faut éviter de recourir à l'électrolyse, aux cires et aux produits chimiques à des fins d'épilation sur une peau traitée par CABTREO.

Il faut conseiller aux patients d'utiliser des produits cosmétiques non comédogènes. Les produits cosmétiques colorés comme les fards à joues et les poudres sont acceptables. Les produits de maquillage doivent être à base d'eau. On doit enlever les produits cosmétiques en nettoyant la région en profondeur avant l'application du traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

CABTREO n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament.

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas ou encore sur d'éventuelles interactions qui pourraient être intenses ou graves.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Aminoglycosides	T	Il a été établi que la clindamycine neutralise <i>in vitro</i> l'activité bactéricide des aminoglycosides. Un effet neutralisant <i>in vivo</i> n'a pas été démontré.	CABTREO doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant ces agents.
Médicament topique concomitant	T	Il faut faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments topiques, de savons et de nettoyants médicamenteux ou abrasifs, de savons et de cosmétiques qui assèchent grandement la peau ainsi que de produits contenant des concentrations élevées d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime, car l'effet irritant des traitements peut être cumulatif.	Il faut particulièrement faire preuve de prudence si on utilise des préparations contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique en même temps que CABTREO.
Érythromycine	T	On a démontré un antagonisme <i>in vitro</i> entre la clindamycine et l'érythromycine. La clindamycine et l'érythromycine peuvent se faire concurrence pour le même site de liaison protéique dans les bactéries.	En raison des conséquences cliniques possibles, ces deux médicaments ne doivent pas être administrés en concomitance.
Bloqueurs neuromusculaires	É	Il a été démontré que la clindamycine avait des propriétés de blocage neuromusculaire pouvant augmenter l'effet d'autres bloqueurs neuromusculaires.	CABTREO doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant ces agents.

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'adapalène, le phosphate de clindamycine et le peroxyde de benzoyle ont des modes d'action complémentaires qui ciblent la pathologie de l'acné vulgaire. Les ingrédients actifs agissent sur trois facteurs physiopathologiques qui contribuent à l'acné vulgaire : l'altération de la croissance et de la différenciation folliculaires (comédogénèse), la colonisation de l'unité pilo-sébacée par *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) et l'inflammation.

CABTREO combine ces trois substances actives dont les modes d'action complémentaires ciblent la physiopathologie de l'acné vulgaire. Elles agissent sur des cibles distinctes et n'ont pas d'interaction pharmacodynamique connue.

Clindamycine

La clindamycine est un dérivé semi-synthétique du composé d'origine, la lincomycine, qui est produite par *Streptomyces lincolnensis* et qui est principalement bactériostatique ([voir 15 MICROBIOLOGIE](#)). Elle se fixe aux sous-unités ribosomiques 50S des bactéries sensibles et empêche l'élongation des chaînes peptidiques en entravant le transfert du groupement peptidyl, inhibant ainsi la synthèse des protéines bactériennes.

Adapalène

L'adapalène est une substance chimiquement stable s'apparentant aux rétinoïdes. D'après des études sur son profil biochimique et pharmacologique, l'adapalène est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire, de la kératinisation et des processus inflammatoires, qui sont tous des éléments importants dans la pathologie de l'acné vulgaire. L'adapalène se fixe aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque, mais contrairement à la trétinoïne, ne se lie pas au récepteur cytosolique. Bien que le mode d'action exact de l'adapalène dans l'acné vulgaire n'ait pas été établi, les données probantes actuelles laissent entendre que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, ce qui diminue la production de microcomédons. Dans les études menées *in vitro*, l'adapalène a entraîné l'inhibition des facteurs AP-1 et de l'expression des récepteurs 2 de type Toll. Ce profil indique que l'adapalène diminue l'inflammation à médiation cellulaire de l'acné.

Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant doté de propriétés bactéricides à large spectre, en particulier contre *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), qui est présente en quantités anormales dans l'unité pilo-sébacée touchée par l'acné. Il a également été démontré que le peroxyde de benzoyle avait des propriétés exfoliantes et kératolytiques.

Il a été démontré que l'utilisation du peroxyde de benzoyle en concomitance avec un antibiotique topique comme la clindamycine réduisait le risque d'émergence d'organismes résistants à la clindamycine.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition générale après l'application topique de CABTREO a été évaluée chez 20 sujets dans le cadre d'une étude pharmacocinétique sans insu et à répartition aléatoire. Des sujets de 12 ans ou plus atteints d'acné modérée ou sévère ont appliqué environ 2,5 grammes de CABTREO sur l'ensemble du visage (sauf les yeux et les lèvres), le cou, le haut de la poitrine, le haut du dos et les épaules, une fois par jour pendant 28 jours.

On a pu mesurer des concentrations de phosphate de clindamycine dans la majorité des échantillons après une seule administration topique et répétée de CABTREO (seuil de quantification = 0,0500 ng/mL). Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{[0-t]}$ pour le phosphate de clindamycine étaient de 2,52 ng/mL et de 28,8 ng•h/mL, respectivement, aux jours 28 et 29.

Les concentrations de clindamycine (C_{max} et $ASC_{[0-t]}$) ont presque triplé entre les jours 1-2 et les jours 28-29 après une seule application quotidienne de CABTREO.

On a pu mesurer des concentrations d'adapalène dans la majorité des échantillons après une seule administration topique et répétée de CABTREO (seuil de quantification = 0,100 ng/mL). Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' $ASC_{[0-t]}$ pour l'adapalène étaient de 0,124 ng/mL et de 2,74 ng•h/mL, respectivement, aux jours 28 et 29.

Chez les sujets de ≥ 12 ans ayant utilisé CABTREO, les concentrations d'adapalène ($ASC_{[0-t]}$) ont presque triplé entre les jours 1-2 et les jours 28-29.

Il a été démontré que le peroxyde de benzoyle était absorbé par la peau et transformé en acide benzoïque. La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible; lorsqu'il est appliqué localement, il est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau et éliminé dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des sujets présentant une affection médicale susceptible de nuire à l'absorption, à la distribution, au métabolisme ou à l'excrétion du gel topique de phosphate de clindamycine, d'adapalène et de peroxyde de benzoyle, en particulier des sujets présentant des antécédents de maladie hépatique ou rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Conserver la pompe en position verticale.
- Protéger du gel.
- Tenir à l'écart de la chaleur.
- Garder le contenant bien fermé.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Professionnels de la santé :

- Avant la remise du médicament : conserver au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Patients :

- Conserver à la température ambiante (15 à 25 °C).
- Utiliser dans les dix semaines suivant l'ouverture du contenant.
- Ne pas congeler.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

- Remettre CABTREO avec une date d'expiration de 10 semaines.
- Ajouter la mention « Conserver à la température ambiante (15 à 25 °C). Ne pas congeler. » sur l'emballage.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

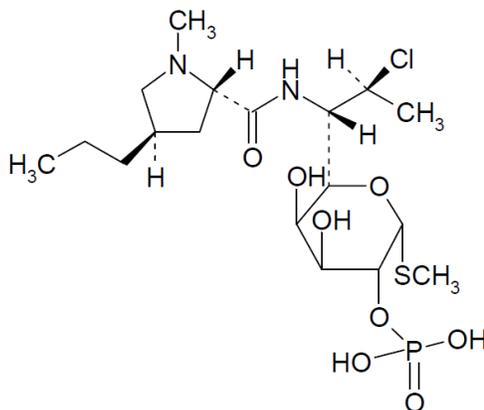
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : phosphate de clindamycine

Nom chimique : 2-(dihydrogène phosphate) de 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(1-méthyl-*trans*-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido) -1-thio-L-*thréo*-alpha-D-galacto-octopyranoside de méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ 504,97 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

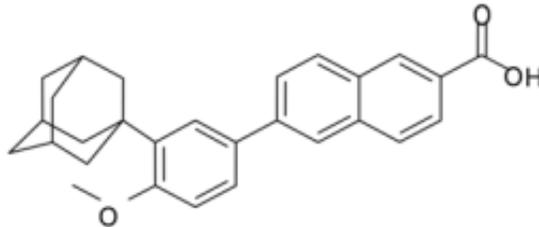
Description : La clindamycine est une poudre cristalline hygroscopique de couleur blanche ou blanc cassé.

Dénomination commune : adapalène

Nom chimique : acide 6-(3-[1-adamantyl]-4-méthoxyphényl)-2-naphtoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{28}H_{28}O_3$ 412,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'adapalène est une poudre de couleur blanche ou blanc cassé.

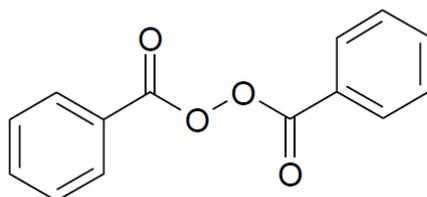
Solubilité : L'adapalène est modérément soluble dans le tétrahydrofurane et pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'eau.

Dénomination commune : peroxyde de benzoyle

Nom chimique : peroxyde de dibenzoyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{10}O_4$ 242,23 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le peroxyde de benzoyle est une poudre granulée de couleur blanche.

Solubilité : Le peroxyde de benzoyle est soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'acné vulgaire chez les patients de 9 ans et plus

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de CABTREO une fois par jour dans le traitement de l'acné vulgaire du visage ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, menés auprès de sujets de 9 ans ou plus atteints d'acné vulgaire au visage. Parmi les patients qui ont participé aux essais cliniques (N = 363), 73,6 % étaient Blancs, 14,9 % étaient Noirs ou Afro-américains, et 7,2 % étaient Asiatiques. D'après les scores à l'échelle d'évaluation globale de la gravité selon l'investigateur (EGSS pour *Evaluator's Global Severity Score*), 91,2 % et 8,8 % des participants étaient atteints d'acné du visage modérée ou sévère au départ, respectivement.

Bien que des sujets de 9 ans à moins de 12 ans aient été inclus dans ces essais, CABTREO est approuvé chez les patients de 12 ans ou plus.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de l'acné vulgaire

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
301	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de CABTREO chez des sujets ayant reçu un diagnostic clinique d'acné du visage modéré ou sévère	Application topique, une fois par jour pendant 12 semaines	183 patients CABTREO (122 patients) Excipients en gel (61 patients)	20,0 ans (10 à 44 ans)	77 hommes (42,1 %) 106 femmes (57,9 %)
302	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de	Application topique, une fois par jour pendant 12 semaines	180 patients CABTREO (120 patients) Excipients en gel (60 patients)	20,6 ans (10 à 48 ans)	74 hommes (41,1 %) 106 femmes (58,9 %)

CABTREO en gel chez des sujets ayant reçu un diagnostic clinique d'acné du visage modéré ou sévère				
--	--	--	--	--

14.2 Résultats des études

Tableau 6 : Résultats des études 301 et 302 sur le traitement de l'acné vulgaire

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur combinée et signification statistique pour les excipients ou le comparateur actif
Variation absolue du nombre de lésions inflammatoires au visage à la semaine 12 par rapport au début de l'étude	<p>Dans les deux études (301 et 302), les co-paramètres principaux d'efficacité ont été atteints, ce qui a permis de démontrer que CABTREO est supérieur aux excipients en gel pour le traitement de l'acné (tableau 7).</p> <p>Les pourcentages de patients ayant obtenu un succès thérapeutique étaient très similaires lorsqu'ils étaient comparés par groupe de traitement d'une étude à l'autre.</p>
Variation absolue du nombre de lésions non inflammatoires au visage à la semaine 12 par rapport au début de l'étude	
Pourcentage de sujets ayant obtenu une réduction d'au moins 2 grades du score EGSS à la semaine 12 par rapport au début de l'étude et un score EGSS équivalant à une « disparition complète » ou à une « disparition quasi complète » des lésions (score considéré comme un succès thérapeutique) à la semaine 12	

Tableau 7 : Co-paramètres principaux d'efficacité des études 301 et 302 (population en intention de traiter)

	301				302			
	CABTREO (n = 122)	Gel Excipients (n = 61)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p	CABTREO (n = 120)	Gel Excipients (n = 60)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Nombre de lésions inflammatoires								
Variation absolue entre le départ et la semaine 12								
MMC (É.-T. des MC) ^a	-27,7 (9,55)	-21,7 (8,79)	-5,94 (-8,73 à -3,14)	< 0,001 ^b	-30,1 (9,64)	-20,8 (9,90)	-9,30 (-12,38 à -6,23)	< 0,001 ^b

Variation en pourcentage entre le départ et la semaine 12								
MMC (É.-T. des MC) ^a	-75,70 (26,663)	-59,62 (24,348)	-16,08 (-23,72 à -8,44)	< 0,001 ^b	-80,13 (25,274)	-56,18 (25,149)	-23,95 (-31,73 à -16,16)	< 0,001 ^b
Nombre de lésions non inflammatoires								
Variation absolue entre le départ et la semaine 12								
MMC (É.-T. des MC) ^a	-35,4 (15,52)	-23,5 (14,93)	-11,85 (-16,56 à -7,14)	< 0,001 ^b	-35,2 (14,48)	-22,0 (14,27)	-13,27 (-17,74 à -8,80)	< 0,001 ^b
Variation en pourcentage entre le départ et la semaine 12								
MMC (É.-T. des MC) ^a	-72,70 (32,364)	-47,61 (31,069)	-47,61 (31,069)	< 0,001 ^b	-73,26 (27,640)	-48,99 (27,345)	-24,27 (-32,86 à -15,68)	< 0,001 ^b
Réduction du score EGSS ≥ 2 grades par rapport au départ et disparition complète ou quasi complète des lésions à la semaine 12								
Succès thérapeu- tique, %	49,6	24,9	24,7 (10,7 à 38,7) ^d	0,003 ^d	50,5	20,5	30,0 (16,4 à 43,6) ^c	0,001 ^d

EGSS : *Evaluator's Global Severity Score* (échelle d'évaluation globale de la gravité des lésions selon l'investigateur); É.-T. : écart-type; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés; MMC : moyenne des moindres carrés

La méthode de Monte-Carlo par chaîne de Markov à imputations multiples a été utilisée pour traiter les données manquantes.

- Les moyennes des moindres carrés, les écarts-types, les différences de la MMC et les IC à 95 % correspondants ont été obtenus à partir d'une analyse de covariance dont les facteurs étaient le groupe de traitement et le centre d'analyse, avec le nombre respectif de lésions initiales comme co-variable. Dans l'analyse de covariance du nombre de lésions inflammatoires, il y avait une interaction significative entre le traitement et le centre d'analyse, laquelle a été incluse dans le modèle. Les valeurs ont été ajustées à des fins d'imputation multiple. Les valeurs négatives de la MMC représentent des diminutions par rapport au départ.
- Les valeurs *p* ont été obtenues à partir d'une analyse de covariance classée dont les facteurs étaient le groupe de traitement et le centre d'analyse, avec le nombre respectif de lésions initiales comme co-variable. Dans l'analyse de covariance classée du nombre de lésions inflammatoires, il y avait une interaction significative entre le traitement et le centre d'analyse, laquelle a été incluse dans le modèle. Les valeurs ont été ajustées à des fins d'imputation multiple.
- La différence entre les traitements et les IC à 95 % correspondants étaient établis en fonction des pourcentages de succès thérapeutiques déclarés.
- Les valeurs *p* ont été obtenues à partir d'une analyse de régression logistique (à l'aide de la technique de vraisemblance pénalisée de Firth) dont les facteurs étaient le groupe de traitement et le centre d'analyse. Les valeurs ont été ajustées à des fins d'imputation multiple.

La variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires entre le début de l'étude et les semaines 4, 8 et 12, ainsi que le pourcentage de participants obtenant une réduction de 2 grades du score à l'échelle EGSS entre le début de l'étude et la semaine 12 ont également été évalués dans les études 301 et 302. Dans les deux études, tous les paramètres secondaires étaient prédéterminés et contrôlés pour la multiplicité et ont atteint le seuil de signification statistique par rapport aux excipients.

15 MICROBIOLOGIE

CABTREO n'a fait l'objet d'aucune étude en microbiologie.

La clindamycine se fixe aux sous-unités ribosomiques 50S des bactéries sensibles et empêche l'élongation des chaînes peptidiques en entravant le transfert du groupement peptidyl, inhibant ainsi la synthèse des protéines bactériennes.

Il a été démontré que la clindamycine et le peroxyde de benzoyl agissent tous les deux *in vitro* contre *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), un organisme associé à l'acné vulgaire. Dans le cadre d'une étude menée *in vitro*, la concentration minimale de peroxyde de benzoyl nécessaire pour inhiber *C. acnes* est de 128 mg/L. La signification clinique de cet effet contre *C. acnes* n'a pas été établie.

Émergence d'une résistance

La résistance de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) à la clindamycine a été documentée. La résistance à la clindamycine est souvent associée à une résistance à l'érythromycine.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité ou la génotoxicité de CABTREO ni sur ses effets toxiques liés à la reproduction et au développement. Il existe toutefois des données sur les composantes individuelles du produit ou sur une combinaison de deux de ses composantes (voir [Cancérogénicité](#), [Génotoxicité](#), [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#) et [Toxicologie particulière](#)).

Toxicologie générale

La toxicité cutanée et générale de CABTREO a été évaluée dans le cadre d'une étude de toxicité sous-chronique chez des mini porcs de Göttingen après l'application cutanée quotidienne sur 10 % de la surface corporelle totale pendant trois mois consécutifs. CABTREO a été bien toléré et n'a pas eu d'effet néfaste sur les paramètres mesurés. La dose sans effet nocif observé était la dose élevée d'une préparation améliorée contenant 2,4 % de phosphate de clindamycine, 6,2 % de peroxyde de benzoyl et 0,3 % d'adapalène (26 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 2,5 grammes de CABTREO, d'après une comparaison en mg/m²).

Cancérogénicité

Des études sur la cancérogénicité ont été menées avec un gel contenant 1 % de phosphate de clindamycine et 5 % de peroxyde de benzoyle. Dans le cadre d'une étude de deux ans sur la cancérogénicité cutanée menée chez la souris, le traitement par le gel à des doses de 900, de 2 700 et de 15 000 mg/kg/jour (1,2, 3,6 et 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour le phosphate de clindamycine et 2,3, 7 et 39 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour le peroxyde de benzoyle, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²) n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs.

Le traitement topique avec un gel contenant 1 % de phosphate de clindamycine et 5 % de peroxyde de benzoyle à des doses de 100, de 500 et de 2 000 mg/kg/jour dans le cadre d'une étude de deux ans sur la cancérogénicité cutanée menée chez les rats a augmenté la fréquence dépendante de la dose du kérato-acanthome sur la région traitée chez les rats mâles. Dans le cadre d'une étude sur la cancérogénicité orale (gavage) menée chez le rat, le traitement par le gel à des doses de 300, de 900 et de 3 000 mg/kg/jour (0,8, 2,4 et 8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour le phosphate de clindamycine et 1,5, 4,6 et 16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour le peroxyde de benzoyle, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²) pendant jusqu'à 97 semaines n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs.

Des études sur la cancérogénicité de l'adapalène ont été menées chez des souris à des doses topiques de 0,4, de 1,3 et de 4,0 mg/kg/jour ainsi que chez des rats à des doses orales de 0,15, de 0,5 et de 1,5 mg/kg/jour. Les doses les plus élevées sont 4,3 (souris) et 3,2 (rats) fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain, d'après une comparaison en mg/m². Dans le cadre de l'étude sur les rats, on a observé une augmentation de la fréquence des phéochromocytomes bénins et malins signalés dans la médullaire de la glande surrénale des rats mâles.

Le peroxyde de benzoyle est un promoteur de tumeurs chez plusieurs espèces animales. La signification de cette découverte chez l'homme n'a pas été établie.

Génotoxicité

Le phosphate de clindamycine n'était pas génotoxique dans le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains.

Les essais de mutagenicité bactérienne (test d'Ames) avec le peroxyde de benzoyle ont révélé un potentiel mutagène dans un petit nombre d'études, mais pas dans la majorité d'entre elles. Il a été démontré que le peroxyde de benzoyle produit des cassures d'ADN simple brin dans les cellules épithéliales bronchiques humaines et les cellules épidermiques de souris, des liaisons transversales ADN-protéines dans les cellules humaines et une augmentation dépendante de la dose des échanges entre chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster chinois.

L'adapalène n'a pas présenté d'effets mutagènes ou génotoxiques *in vitro* (test d'Ames, test sur cellules ovariennes de hamster chinois ou test TK sur lymphome de souris) ou *in vivo* (test du micronoyau de souris).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée pour CABTREO.

Des études, sur la fertilité, menées sur des rats traités par le phosphate de clindamycine administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 80 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après une comparaison en mg/m²) n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ou l'aptitude à l'accouplement.

Des études sur la toxicité de la clindamycine pour le développement menées chez des rates et des souris gravides ayant reçu pendant la période d'organogenèse du phosphate de clindamycine administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (160 et 80 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²) ou administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (53 et 27 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²) n'ont révélé aucune malformation ni toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal.

Dans une étude combinée sur des doses répétées et la toxicité pour la reproduction et le développement, le peroxyde de benzoyle a été administré à des rats par gavage oral à raison de 0, de 250, de 500 et de 1 000 mg/kg/jour. Les mâles ont été traités pendant 29 jours et les femelles, pendant 41 à 51 jours (de 14 jours avant l'accouplement au troisième jour de lactation). Aucune modification liée au peroxyde de benzoyle n'a été observée en ce qui concerne la durée pré-coïtale et le taux de copulation, la fertilité et la gestation. La dose sans effet nocif observé pour la toxicité sur la reproduction était de 500 mg/kg/jour chez les mâles, d'après une réduction du poids des organes reproducteurs et une légère dégénérescence des testicules à 1 000 mg/kg/jour (52 et 103 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²). Chez les femelles, une légère vacuolisation et hyperplasie de l'épithélium utérin a été observée à la dose élevée, mais elle n'a pas été considérée comme liée au traitement. La dose sans effet nocif observé de la toxicité pour le développement était de 500 mg/kg/jour d'après un taux élevé d'avortons à la naissance et une diminution de la prise de poids des petits à 1 000 mg/kg/jour (52 et 103 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²).

Dans une étude de reproduction orale chez le rat, 20 mg/kg/jour d'adapalène (43 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après une comparaison en mg/m²) n'ont pas nui aux performances de reproduction et à la fertilité des mâles et des femelles F0, ni à la croissance, au développement et à la fonction de reproduction de la progéniture F1.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats traités par l'adapalène administré par voie orale à des doses de 0,15 à 5,0 mg/kg/jour (jusqu'à 11 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après une comparaison en mg/m²). Cependant, des effets tératogènes ont été observés chez les rats et les lapins à des doses ≥ 25 mg/kg/jour d'adapalène (53 et 107 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²). Les résultats comprenaient une fente palatine, une microphthalmie, une encéphalocèle et des anomalies squelettiques chez les rats et une hernie ombilicale, une exophthalmie et des anomalies rénales et squelettiques chez les lapins.

Des études de tératologie cutanée menées sur des rats et des lapins à des doses de 0,6 à 6,0 mg/kg/jour d'adapalène (jusqu'à 13 et 26 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après une comparaison en mg/m²) n'ont révélé aucune toxicité

foétale, des augmentations minimales des côtes surnuméraires chez les deux espèces et des retards d'ossification chez les lapins.

Toxicologie particulière

Le potentiel phototoxique de CABTREO a été évalué dans le modèle cutané *in vitro* EpiDerm. CABTREO ne s'est pas révélé phototoxique. D'après le modèle *in vitro* EpiOcular, CABTREO serait peu irritant/non irritant pour les yeux.

La combinaison de clindamycine et de peroxyde de benzoyle (1 % de clindamycine et 5 % de peroxyde de benzoyle) s'est révélée être une substance irritante primaire légère pour l'œil chez le lapin, n'a pas causé d'irritation cutanée primaire chez le lapin et n'a pas eu de pouvoir sensibilisant de la peau dans le test de Buehler chez le cobaye. Il n'y a pas eu de preuve d'irritation cutanée médiée par les rayons UVA chez les lapins traités par voie topique.

Les tests de sensibilisation cutanée au peroxyde de benzoyle ont systématiquement donné des résultats positifs dans les études non cliniques, notamment le test des ganglions lymphatiques locaux chez la souris, le test de Buehler chez le cobaye et les tests épicutanés chez l'homme. Cependant, lors d'un test épicutané d'agressions répétées visant à évaluer la sensibilisation cutanée, CABTREO a présenté un faible potentiel de sensibilisation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

Pr CABTREO^{MC}

Gel de phosphate de clindamycine, d'adapalène et de peroxyde de benzoyle

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **CABTREO** 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 **CABTREO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CABTREO?

- CABTREO est utilisé pour traiter l'acné (acné vulgaire) accompagnée de comédons (follicules pileux bouchés, points noirs, points blancs) et les papules inflammatoires et pustules (p. ex. boutons) chez les patients de 12 ans ou plus.
- CABTREO contient de la clindamycine, un antibactérien, et doit être utilisé tel qu'il a été prescrit par votre professionnel de la santé. L'utilisation excessive ou inadéquate de CABTREO pourrait favoriser l'émergence de bactéries qui ne sont pas éliminées par la clindamycine. Cela signifie que CABTREO ou d'autres médicaments contenant de la clindamycine pourraient ne pas fonctionner pour vous dans l'avenir. Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

Comment CABTREO agit-il?

CABTREO agit de plusieurs façons. Les trois ingrédients médicinaux agissent ensemble pour déboucher les glandes sébacées bloquées et pour prévenir la formation de bouchons. Ils aident également à tuer les bactéries présentes dans l'acné et à diminuer l'inflammation.

Quels sont les ingrédients de CABTREO?

Ingrédients médicinaux : phosphate de clindamycine, adapalène et peroxyde de benzoyle

Ingrédients non médicinaux : homopolymère de carbomère de type C (carbomère 980), hydroxyde de potassium, propylène glycol et eau purifiée

CABTREO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Gel; tubes de 3,5 g (échantillon) et pompes de 50 g

N'utilisez pas CABTREO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au phosphate de clindamycine, à l'adapalène, au peroxyde de benzoyle ou à tout autre ingrédient de CABTREO.

- vous avez des antécédents d'entérite régionale (maladie de Crohn), de colite ulcéreuse ou de colite associée aux antibiotiques.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CABTREO afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.
- vous avez présenté une colite après l'utilisation d'antibiotiques.
- vous devez subir une intervention chirurgicale. CABTREO peut altérer l'effet de certains médicaments pouvant être administrés durant une chirurgie.
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si CABTREO passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par CABTREO.
- vous utilisez CABTREO pendant que vous allaitez. Ne l'appliquez pas sur votre poitrine. Assurez-vous d'éviter un contact accidentel avec votre bébé.
- vous avez d'autres problèmes cutanés, y compris des coupures, des abrasions, un coup de soleil ou de l'eczéma.

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 et les produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CABTREO :

- produits administrés par voie topique ou orale contenant de l'érythromycine
- bloqueurs neuromusculaires
- antibiotiques de la classe des aminoglycosides
- autres traitements de l'acné qui assèchent grandement la peau (p. ex. produits contenant du soufre, du résorcinol ou de l'acide salicylique)

Comment CABTREO s'administre-t-il?

- Utilisez toujours CABTREO exactement de la manière indiquée par votre professionnel de la santé.
- CABTREO est destiné à l'application sur la peau seulement.
- Utilisez seulement la quantité de CABTREO dont vous avez besoin pour couvrir la région à traiter. L'utilisation d'une quantité excessive de CABTREO ou une utilisation plus d'une fois par jour peut augmenter les risques d'irritation cutanée.
- Évitez la lumière du soleil, y compris les lampes solaires, durant le traitement par CABTREO. CABTREO peut vous rendre plus sensible au soleil et à la lumière des lampes solaires et des lits de bronzage. Vous pourriez attraper un coup de soleil sévère. Utilisez un écran solaire (ayant un FPS d'au moins 15) et portez un chapeau à large bord et des vêtements qui couvrent votre peau si vous devez vous exposer au soleil.
- Si vous prenez un coup de soleil, laissez votre peau guérir avant d'utiliser CABTREO.
- Le froid et le vent peuvent irriter la peau traitée par CABTREO.

- Évitez d'appliquer CABTREO sur les coupures, les abrasions, la peau atteinte d'eczéma et la peau brûlée par le soleil.
- Évitez d'utiliser des produits pour la peau qui peuvent l'assécher ou l'irriter, tels que les savons médicamenteux ou forts, les astringents, les produits cosmétiques qui assèchent la peau et les produits contenant des concentrations élevées d'alcool, d'épices ou de lime.
- Évitez d'utiliser une cire pour l'épilation sur la peau traitée avec CABTREO.
- Évitez le contact entre CABTREO et vos cheveux ou des tissus teints. CABTREO peut décolorer les cheveux ou les tissus teints.
- N'utilisez pas d'autres préparations topiques contre l'acné ou d'autres produits topiques, y compris des cosmétiques, sur la région touchée, à moins que votre professionnel de la santé ne vous l'ait conseillé. De nombreux produits cosmétiques peuvent contenir d'autres agents exfoliants qui peuvent interférer avec le médicament ou aggraver d'éventuels effets secondaires.
- Vous pouvez utiliser un hydratant après avoir appliqué CABTREO, au besoin. Laissez sécher la peau après l'application de CABTREO.

Dose habituelle

- Appliquez une mince couche de CABTREO sur votre visage une (1) fois par jour.
- Avant d'appliquer CABTREO, lavez-vous délicatement le visage, rincez avec de l'eau tiède et asséchez la peau en tapotant.

Étape 1 :

Lavez-vous délicatement le visage, rincez avec de l'eau tiède et asséchez la peau en la tapotant avec une serviette propre.

Étape 2 :

Utilisez la pompe pour appliquer une quantité de CABTREO de la grosseur d'un pois sur le bout d'un doigt (*voir* la figure 1).

Une quantité de la grosseur d'un pois de CABTREO devrait suffire pour couvrir tout votre visage.

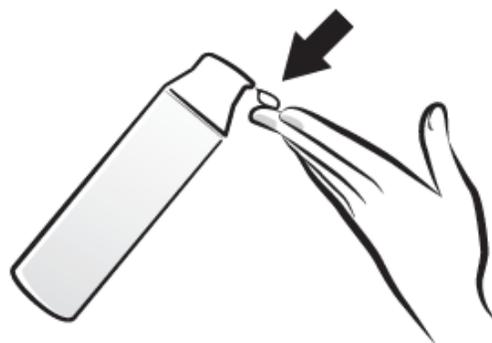


Figure 1

Étape 3 :

Répartissez CABTREO sur les cinq (5) régions de votre visage (menton, joue gauche, joue droite, nez et front).

Étape 4 :

Étendez ensuite le gel sur tout le visage et faites-le pénétrer dans la peau en frottant doucement. Il est important d'étaler le gel sur l'ensemble du visage. Si votre professionnel de la santé vous dit d'appliquer CABTREO sur d'autres régions de votre peau présentant de l'acné, n'oubliez pas de lui demander quelle quantité vous devez utiliser.

Étape 5 :

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau après avoir appliqué CABTREO.

Surdose :

Vous n'obtiendrez pas des résultats plus rapidement ou de meilleurs résultats si vous appliquez trop de CABTREO. Cela pourrait entraîner des rougeurs, une desquamation (peau qui pèle) ou un inconfort. L'ingestion accidentelle de CABTREO peut causer les mêmes effets secondaires que ceux associés à l'ingestion d'une quantité excessive de vitamine A. En cas d'ingestion accidentelle de CABTREO, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé une trop grande quantité de CABTREO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous oubliez d'appliquer CABTREO sur votre peau à l'heure habituelle, appliquez la dose dès que vous constatez l'oubli, sauf s'il est presque l'heure de l'application suivante. Le cas échéant, attendez et appliquez la prochaine dose à l'heure habituelle. Il ne faut jamais doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

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

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

- Sensation de brûlure ou de picotement
- Sécheresse
- Démangeaisons
- Desquamation (peau qui pèle)
- Éruption cutanée
- Rougeurs
- Écailles
- Enflure
- Coup de soleil
- Ampoules
- Taches foncées ou pâles sur la peau (hyperpigmentation ou hypopigmentation)

Ne vous découragez pas si CABTREO provoque des effets secondaires lorsque vous commencez à l'utiliser. Cela se produit lorsque votre peau s'adapte aux effets de CABTREO, qui consistent à déboucher les pores obstrués. Si ces problèmes continuent à se produire ou s'ils s'aggravent, parlez-en à votre professionnel de la santé. Ce dernier peut vous recommander d'utiliser un hydratant ou de modifier la dose ou la fréquence d'utilisation de CABTREO.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Irritation de la peau : rougeurs, desquamation, sécheresse, sensation de picotement, sensation de brûlure, démangeaisons et enflure		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
INCONNU			
Réactions allergiques (anaphylaxie) : urticaire, éruption cutanée, démangeaisons sévères, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, resserrement de la gorge, sensation de faiblesse, étourdissements ou sensation de tête légère			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation des intestins) : diarrhée sévère ou persistante, douleur abdominale, nausées et vomissements			√

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- 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 : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez CABTREO à la température ambiante (de 15 à 25 °C).
- Ne le congelez pas.
- Employez CABTREO dans les 10 semaines suivant l'ouverture du contenant. Toute portion inutilisée de CABTREO doit être jetée 10 semaines après l'ouverture du contenant.
- Conservez CABTREO à l'abri de la lumière et de la chaleur.
- Gardez le contenant bien fermé.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez la pompe en position verticale.

Pour en savoir plus sur CABTREO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.bauschhealth.ca) ou peut être obtenu en composant le 1-800-361-4261.

Le présent feuillet a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Bausch Health, Canada Inc.

2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 14 août 2024