

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBENZACLIN^{MD}

Gel topique de clindamycine sous forme de phosphate à 1 %
et peroxyde de benzoyle à 5 %

Traitement de l'acné vulgaire

Code de l'ATC : D10AF

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd West
Laval, Quebec H7L 4A8
Canada

Date de révision :
29 mars 2021

N° de contrôle de la présentation : 245042

Table des matières

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	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
MICROBIOLOGIE	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

PrBENZACLIN^{MD}

Gel topique de clindamycine sous forme de phosphate à 1 %
et peroxyde de benzoyle à 5 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Topique (dermique)	Gel topique : clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 % (après reconstitution par le pharmacien)	Carboxypolyméthylène, sulfosuccinate de dioctyle sodique, eau purifiée et hydroxyde de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) est indiqué :

- pour le traitement topique de l'acné vulgaire de gravité modérée se manifestant par des comédons, des papules ou des pustules inflammatoires et, éventuellement, par des kystes ou nodules occasionnels (de grade II ou III¹).

BENZACLIN contient un agent antibactérien, la clindamycine. Afin de réduire le risque de croissance de bactéries résistantes aux médicaments et conserver l'efficacité de la clindamycine, le BENZACLIN devrait être utilisé seulement pour l'indication et l'usage clinique autorisés.

Le BENZACLIN n'est pas indiqué pour le traitement de l'acné kystique (de grade IV¹).

1. Pillsbury, D.M. et C. Heaton. *Manual of Dermatology*, 1980.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des préparations contenant de la clindamycine ou de la lincomycine, ou à tout autre constituant du produit. *Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients ayant des antécédents de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse ou de colite associée à la prise d'un antibiotique (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage externe (dermatologique). Produit non destiné à un usage ophtalmique.

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 exfoliants, desquamants ou abrasifs.

Restreindre le plus possible l'exposition à la lumière du soleil ou à toute autre source de rayons ultraviolets.

Appareil digestif

L'administration de clindamycine par les voies orale et parentérale a été associée à la survenue de colites graves pouvant menacer le pronostic vital. Utilisée sous forme topique, la clindamycine peut être absorbée par la surface cutanée. On a signalé des cas de diarrhée, de diarrhée sanglante et de colite (y compris de colite pseudomembraneuse) lors de l'utilisation de clindamycine par les voies topique et générale.

Selon des études, l'une des principales causes de la colite associée à la prise d'un antibiotique est une toxine produite par une bactérie du genre *Clostridium*. Ce type de colite se caractérise habituellement par une diarrhée grave et persistante, parfois sanglante et glaireuse, accompagnée de crampes abdominales intenses. L'endoscopie peut révéler la présence d'une colite pseudomembraneuse. La coproculture visant la mise en évidence de *Clostridium difficile* et la recherche de la toxine de *Clostridium difficile* dans les fèces par dosage biologique constituent des démarches diagnostiques utiles. **En présence d'une diarrhée importante, on doit mettre fin au traitement. En cas de diarrhée grave, on envisagera la réalisation d'une endoscopie du gros intestin pour l'établissement d'un diagnostic définitif.**

On a observé la survenue de diarrhées, de colites et de colites pseudomembraneuses plusieurs semaines après l'arrêt d'une antibiothérapie orale ou parentérale par la clindamycine.

Yeux, muqueuses et peau

Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact accidentel avec une surface sensible, telle que les muqueuses, les yeux ou la peau abrasée, rincer abondamment à l'eau tiède du robinet.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude comportant une comparaison valable n'a été menée sur l'emploi du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) pendant la grossesse. On ignore si le BENZACLIN peut faire du tort au fœtus s'il est utilisé par une femme enceinte ou altérer la capacité de reproduction. Le BENZACLIN ne doit donc être prescrit à une femme enceinte que si les bienfaits pour la mère l'emportent sans conteste sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si le BENZACLIN est excrété dans le lait maternel après une application topique. On sait toutefois que la clindamycine se retrouve dans le lait maternel après une administration orale et parentérale. Compte tenu du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson, on devra mettre fin soit à l'allaitement, soit au traitement, selon l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (< 12 ans)

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du produit chez l'enfant de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du produit chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription du BENZACLIN en l'absence de l'indication autorisée augmente les risques de croissance de bactéries résistantes aux médicaments et les bénéfices au patient sont peu probables.

Potentiel de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée du BENZACLIN peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles, y compris des champignons. Dans un tel cas, on doit mettre fin au traitement par le BENZACLIN et prendre des mesures appropriées.

Une résistance de *P. acnes* à la clindamycine a été documentée. La résistance à la clindamycine est souvent associée à la résistance à l'érythromycine. Dans un tel cas, on doit mettre fin au traitement par le BENZACLIN et instaurer un autre traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquemment liés à l'emploi du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) sont d'intensité légère à modérée et sont d'ordre cutané, le plus courant étant la sécheresse de la peau.

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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau 1 ci-dessous présente un résumé d'un ensemble de données des effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) signalés au cours de 4 essais multicentriques, à double insu, avec randomisation, ayant comparé l'emploi du BENZACLIN et d'un excipient témoin chez des patients atteints d'acné vulgaire de gravité modérée. Lors de ces études, un total de 420 patients des deux sexes et âgés en moyenne de 19 ans ont reçu le BENZACLIN et 168 ont reçu l'excipient. La durée moyenne du traitement par le BENZACLIN a été de 69 jours.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés le plus souvent (≥ 1 %) dans les groupes ayant utilisé le BENZACLIN ou un excipient, et considérés comme possiblement, probablement ou assurément liés à l'administration du produit

Organes touchés : Peau et annexes cutanées	BENZACLIN n = 420	Excipient n = 168
Effet indésirable très courant :		
Sécheresse de la peau	12 %	6 %
Effets indésirables courants :		
Réaction au point d'application**	3 %	< 1 %
Exfoliation	2 %	–
Prurit	2 %	< 1 %
Érythème	1 %	< 1 %

Un érythème solaire a été observé chez 1 % des patients du groupe traité par le BENZACLIN, mais a été considéré comme lié au médicament dans moins de 1 % des cas (2 patients). L'utilisation d'un produit hydratant dans ces études peut avoir réduit la fréquence de la sécheresse de la peau.

Effets indésirables peu courants du médicament observé au cours des essais cliniques (< 1 %)

Organisme entier : œdème du visage, céphalées

Système nerveux : étourdissements

Peau et annexes cutanées : éruptions cutanées, sensation de brûlure

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés le plus souvent après la commercialisation du produit sont des réactions au point d'application correspondant aux types de manifestations rapportées lors des essais cliniques comparatifs. De façon générale, ces réactions sont la sécheresse de la peau, de l'érythème, une sensation de brûlure, une éruption cutanée, une exfoliation et du prurit. On a également signalé des cas d'hypersensibilité (réaction allergique) au point d'application, de colite et de diarrhée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le choix des produits apparaissant dans cette section est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les produits établis comme étant contre-indiqués).

On ne doit pas employer en concomitance des produits contenant de la clindamycine, de l'érythromycine, de la lincomycine et du chloramphénicol. En effet, ces antimicrobiens se sont montrés antagonistes dans des études in vitro. Les résultats d'études in vitro donnent à penser que le peroxyde de benzoyle contribue à la dégradation de la trétinoïne, surtout lorsque son emploi s'accompagne d'une exposition aux rayons ultraviolets.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

On doit appliquer le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) 2 fois par jour, matin et soir, ou selon les directives du médecin, sur les zones touchées. Il faut d'abord laver la peau délicatement avec un savon doux non médicamenteux et la rincer à l'eau tiède, puis l'assécher en tapotant doucement. Dans certains cas, on a constaté une amélioration après seulement 2 semaines, mais un traitement d'une durée de 10 semaines peut être nécessaire à l'obtention de résultats optimaux.

Administration

Reconstitution

Le BENZACLIN est fourni au pharmacien en 2 composants : 1) un pot de peroxyde de benzoyle en gel; et 2) un flacon de phosphate de clindamycine en poudre. Ces 2 composants doivent être mélangés par le pharmacien et remis au patient dans le pot, sous forme de préparation de clindamycine à 1 % et de peroxyde de benzoyle à 5 %.

Tableau 2 : Présentation et directives de reconstitution à l'intention du pharmacien

Format (poids net)	Peroxyde de benzoyle en gel	Poudre active de phosphate de clindamycine	Eau purifiée à ajouter au flacon
50 grammes	41,4 g	0,6 g	10 mL

Pour reconstituer le produit avant de le remettre au patient, tapoter le flacon jusqu'à ce que la poudre n'adhère plus aux parois et ait une consistance légère. Ajouter la quantité indiquée d'eau purifiée au flacon (jusqu'à la marque) et agiter immédiatement afin de dissoudre complètement la clindamycine. Au besoin, rajouter de l'eau purifiée jusqu'à la marque sur le flacon. Incorporer cette solution au gel et mélanger jusqu'à ce que la préparation soit homogène (de 1 minute à 1½ minute). Une fois reconstitué, le BENZACLIN peut être conservé pendant 3 mois à la température ambiante (de 15 à 25 °C). Immédiatement après la reconstitution, inscrire un délai de péremption de 3 mois sur l'étiquette.

SURDOSAGE

Le risque de surdosage aigu à la suite de l'application du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) est minime. Si une quantité excessive de BENZACLIN est appliquée, il peut se produire une sécheresse de la peau, une exfoliation et des rougeurs marquées. Il ressort de la documentation que la clindamycine pourrait être absorbée par voie topique (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). En cas d'ingestion accidentelle, on aura recours à un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le BENZACLIN contient de la clindamycine à 1 % (sous forme de phosphate) et du peroxyde de benzoyle à 5 %. L'emploi de l'association clindamycine-peroxyde de benzoyle dans l'acné se fonde sur l'activité de ces 2 substances contre *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), de même que sur le fait que le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant doté de propriétés kératolytiques et desquamatives^{1,2}. Le phosphate de clindamycine est un ester hydrosoluble et un antibiotique semi-synthétique dérivé de la lincomycine³, l'antibiotique mère. Le BENZACLIN pénètre dans la peau et exerce une action clinique et des effets atténuants sur *P. acnes* supérieurs à ceux de chacun de ses 2 constituants. Le BENZACLIN inhibe *P. acnes* résistant à la clindamycine. La clindamycine topique et le peroxyde de benzoyle pénètrent à un taux minimal dans l'organisme.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver le BENZACLIN et ses composants individuels à une température se situant entre 15 et 25 °C (avant et après la reconstitution du produit).

Après reconstitution, le BENZACLIN comporte un délai de péremption de 3 mois (qui doit être inscrit sur l'étiquette) à compter de la date de délivrance du produit au patient.

Ne pas congeler. Bien refermer le pot. Tenir hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) comprend 2 composants : un pot de peroxyde de benzoyle en gel et un flacon de phosphate de clindamycine en poudre. Le pharmacien dissout le phosphate de clindamycine en poudre dans de l'eau purifiée, verse la solution ainsi obtenue dans le pot de peroxyde de benzoyle en gel, puis mélange le tout (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Lorsqu'il est délivré au patient, après reconstitution par le pharmacien, le BENZACLIN contient de la clindamycine à 1 % (sous forme de phosphate) et du peroxyde de benzoyle à 5 % dans un gel aqueux. La préparation renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : carboxypolyméthylène, sulfosuccinate de dioctyle sodique, eau purifiée et hydroxyde de sodium.

Le BENZACLIN est offert en pot de 50 g.

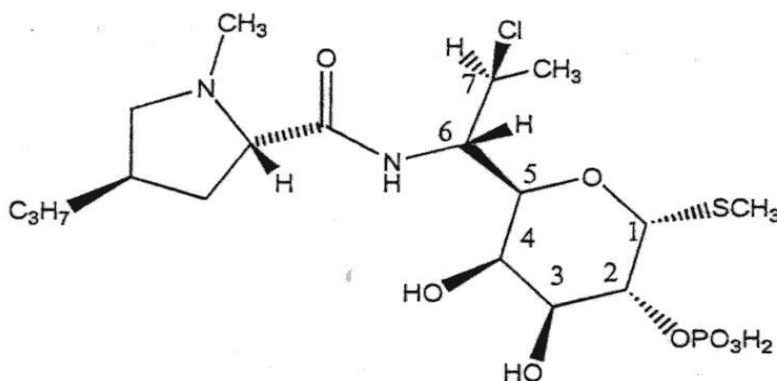
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutique

Phosphate de clindamycine

Dénomination commune :	phosphate de clindamycine
Nom chimique :	2-(dihydrogénophosphate) du 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(trans-1-méthyl-4-propyl-L-prolinamido) -1-thio-L-thréo- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle
Formule moléculaire :	$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$
Masse moléculaire :	504,97 g/mol
Formule développée :	



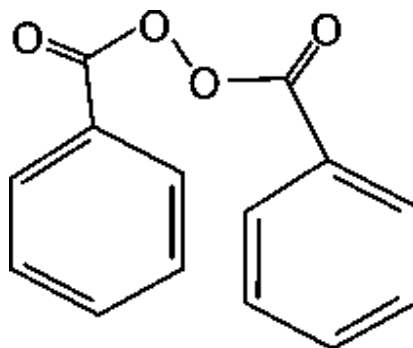
Propriétés physicochimiques

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

Substance pharmaceutique

Peroxyde de benzoyle

Dénomination commune :	peroxyde de benzoyle
Nom chimique :	peroxyde de dibenzoyle
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₀ O ₄
Masse moléculaire :	242,23 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description :	Le peroxyde de benzoyle hydraté est une poudre granuleuse de couleur blanche.
---------------	---

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) par rapport à celle de la clindamycine, du peroxyde de benzoyle et d'un excipient a été établie dans 3 essais cliniques comparatifs indépendants ayant réuni 1 259 patients. Dans le cadre de ces essais, 380, 379, 169 et 168 patients ont reçu de façon aléatoire le BENZACLIN, du peroxyde de benzoyle à 5 % en gel, de la clindamycine à 1 % en gel ou un excipient, respectivement, et 348, 327, 149 et 144 d'entre eux ont terminé les 10 semaines de traitement. Dans tous les essais, les patients admissibles étaient âgés de 13 à 30 ans et souffraient d'acné de gravité modérée. De plus, les patients devaient, dès le départ, présenter au moins 10 et au plus 50 ou 80 lésions inflammatoires, et de 10 à 100 comédons (moyennes de départ de 23 et 35, respectivement, dans les groupes traités par le BENZACLIN). Les substances ont été appliquées 2 fois par jour pendant 10 semaines. Les patients sont retournés à la clinique après les 2^e, 4^e, 6^e, 8^e et 10^e semaines afin qu'on évalue l'efficacité du traitement. Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation, par rapport aux valeurs de départ, du nombre de lésions inflammatoires et de comédons ainsi que du nombre total de lésions (lésions inflammatoires et comédons combinés), d'une part, de même que l'amélioration globale perçue par le médecin et le patient, d'autre part.

Dans ces essais, le BENZACLIN avait produit, à la 10^e semaine, des améliorations cliniques significativement supérieures à celles qu'avaient produites l'excipient ou la clindamycine employée seule en ce qui a trait aux lésions inflammatoires et non inflammatoires, ou le peroxyde de benzoyle employé seul pour ce qui est des lésions inflammatoires. Par ailleurs, d'après le score d'amélioration globale établi par le médecin, les groupes traités par le BENZACLIN ont aussi obtenu une amélioration globale plus marquée que les groupes utilisant le peroxyde de benzoyle, la clindamycine ou un excipient dans 2 essais, et ont affiché une amélioration globale plus importante que les groupes traités par la clindamycine ou un excipient dans le troisième essai. On a constaté ces améliorations dès la 2^e semaine. La diminution moyenne, exprimée en pourcentage, du nombre de lésions pour le BENZACLIN, les constituants actifs et l'excipient à la 10^e semaine est présentée dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Diminution moyenne (en pourcentage) du nombre de lésions dans les groupes recevant un traitement actif et le groupe utilisant un excipient

	BENZACLIN (n = 348)	Peroxyde de benzoyle (n = 327)	Clindamycine (n = 149)	Excipient (n = 144)
Diminution moyenne (%) du nombre de lésions inflammatoires à la 10^e semaine				
1 ^{er} essai	46 %	32 %	16 %	- 3 %*
2 ^e essai	55 %	48 %	–	–
3 ^e essai	63 %	53 %	45 %	42 %
Diminution moyenne (%) du nombre de lésions non inflammatoires à la 10^e semaine				
1 ^{er} essai	22 %	22 %	9 %	- 1 %*
2 ^e essai	34 %	31 %	–	–
3 ^e essai	54 %	50 %	39 %	36 %
Diminution moyenne (%) du nombre total de lésions à la 10^e semaine				
1 ^{er} essai	36 %	28 %	15 %	- 0,2 %*
2 ^e essai	44 %	37 %	–	–
3 ^e essai	58 %	52 %	42 %	39 %

* Un signe négatif indique une augmentation.

On a réalisé 2 autres essais cliniques, chez des sujets acnéiques et des volontaires sains respectivement, afin d'évaluer l'efficacité antimicrobienne topique du BENZACLIN par rapport à celle de la clindamycine à 1 % en gel employée seule.

Dans l'essai de 16 semaines ayant réuni des patients acnéiques, on a constaté que le BENZACLIN affichait, à raison de 2 applications par jour, une efficacité antimicrobienne et clinique supérieure à celle de la clindamycine. En effet, on a en général obtenu une diminution du nombre total de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) significativement plus élevée chez les sujets traités par le BENZACLIN que chez ceux qui recevaient de la clindamycine. De plus, à la fin de l'essai, on a relevé moins de micro-organismes *P. acnes* résistants à la clindamycine dans le groupe traité par le BENZACLIN que dans le groupe traité par la clindamycine, et la différence était significative. De fait, le nombre de micro-organismes *P. acnes* résistants à la clindamycine avait diminué et équivalait à 65 % de la valeur de départ chez les sujets traités par le BENZACLIN au terme de la période de 16 semaines, tandis qu'une augmentation > 1 600 % était survenue dans le groupe traité par la clindamycine. À la 16^e semaine, la diminution significativement plus marquée du nombre de lésions inflammatoires (47,9 %) et du nombre de comédons (44,5 %) est venue attester la supériorité du BENZACLIN, du point de vue de l'efficacité clinique, sur la clindamycine (27,9 % et 22,9 %, respectivement). On a démontré la supériorité du BENZACLIN à l'égard des micro-organismes *P. acnes* résistants à la clindamycine ainsi que des staphylocoques à coagulase négative résistants ou sensibles à la clindamycine.

Lors d'un essai comparatif de 2 semaines mener chez des volontaires sains, le BENZACLIN avait donné lieu, à la fin de la première semaine de traitement, à une baisse du nombre de micro-organismes *P. acnes* supérieure de plus de 2 ordres de grandeur à celle qu'avaient produite 3 préparations à base de clindamycine. Au terme de l'essai, l'application du BENZACLIN s'était traduite par une diminution de 99,9 % (> 3 log) du nombre de micro-organismes *P. acnes* dans le visage, ce produit se révélant ainsi significativement plus efficace que les préparations de clindamycine sous forme de lotion, de gel et de solution, dont la réduction logarithmique se situait entre 0,9 et 1,68 (voir la section **MICROBIOLOGIE**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lors de l'emploi de préparations topiques de clindamycine, l'antibiotique peut être absorbé par la surface cutanée. Par ailleurs, on a constaté que le peroxyde de benzoyle était absorbé par la peau, où il était transformé en acide benzoïque¹¹. Moins de 2 % de la dose pénètre dans la circulation générale sous forme d'acide benzoïque. On avance que grâce à sa nature lipophile, le peroxyde de benzoyle se concentre dans le follicule pilosébacé, structure riche en lipides². Dans des études portant sur le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %), on a démontré que l'association de clindamycine et de peroxyde de benzoyle dans cette préparation ne modifiait pas l'absorption dermique de l'un ou l'autre des composés.

Études pharmacocinétiques

Lors d'une étude in vitro sur la pénétration percutanée comparant le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) à un ne renfermant que de la clindamycine à 1 %, aucune différence n'a été notée entre les 2 médicaments quant au pouvoir pénétrant de la clindamycine. La pénétration a été négligeable (moins de 1 %) dans le cas des 2 produits. Dans une deuxième étude in vitro sur la pénétration cutanée du BENZACLIN on a démontré que la clindamycine à 1 % n'influait pas sur la pénétration du peroxyde de benzoyle.

Lors d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique du médicament à des volontaires sains, on a constaté que l'application faciale d'une dose de 1 g de BENZACLIN ne permettait pas de déceler des taux plasmatiques de clindamycine (limite inférieure de quantification : 2,5 ng/mL) ni d'autres composés connexes au cours des 24 heures suivant cette application. On évalue à moins de 1 % la biodisponibilité générale moyenne de la clindamycine topique contenue dans le BENZACLIN.

Études pharmacologiques portant sur le derme

Il est ressorti des essais cliniques que le BENZACLIN n'avait pas de potentiel phototoxique ni de potentiel allergique par photocontact décelables. On a constaté que le potentiel irritant et le potentiel de sensibilisation au contact du BENZACLIN étaient faibles.

MICROBIOLOGIE

L'emploi du BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) est indiqué pour le traitement topique de l'acné vulgaire de gravité modérée, maladie en partie causée par *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Dans la documentation, les concentrations minimales inhibitrices (CMI, en mcg/mL) de la clindamycine et du peroxyde de benzoyle à l'égard de *P. acnes* et des staphylocoques sont les suivantes :

	CMI (mcg/mL)		
	<i>P. acnes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Clindamycine ^{4,5,6}	0,125 - 0,5	0,02	0,003
Peroxyde de benzoyle ^{1,7}	64 - 800	N.D.	512

N.D. = non disponible

La résistance de *P. acnes* à la clindamycine est un phénomène fréquent, tout comme la résistance croisée aux macrolides^{6,7,8,9}. On peut lire dans la documentation que les CMI des souches résistantes de *Propionibacterium* et des staphylocoques atteignent 512 mcg/mL^{5,8}. On n'a fait état d'aucune résistance au peroxyde de benzoyle. On a démontré que l'association de peroxyde de benzoyle et d'un antibiotique topique inhibait les bactéries résistantes à la clindamycine et prévenait leur apparition^{7,10}.

Dans les essais cliniques, on a évalué les effets du BENZACLIN (une association de clindamycine et de peroxyde de benzoyle) et ceux de la clindamycine employée seule sur des souches de *P. acnes* sensibles à la clindamycine, d'une part, et sur des souches résistantes à la clindamycine, d'autre part.

Dans un essai clinique de 2 semaines mener chez des volontaires humains, le BENZACLIN a réduit de 99,9 % (> 3 log) le nombre de départ de micro-organismes *P. acnes* dans le visage, tandis que les préparations topiques de clindamycine sous forme de solution, de lotion et de gel ont diminué le nombre de micro-organismes *P. acnes* dans des proportions de 88 % à 95 % (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Dans un deuxième essai clinique de 16 semaines portant sur le BENZACLIN et la clindamycine employée seule dans le traitement de l'acné, le BENZACLIN s'est révélé nettement plus efficace sur le plan clinique que la clindamycine employée seule. En outre, le BENZACLIN a amené une réduction 10 fois plus élevée du nombre de micro-organismes *P. acnes* que la clindamycine et a abaissé le nombre de micro-organismes *P. acnes* résistants à la clindamycine à la 16^e semaine à 65 % des valeurs de départ. Dans le groupe traité par la clindamycine, le nombre de micro-organismes *P. acnes* résistants à la clindamycine a augmenté de plus de 1 600 % (> 1,2 log)¹⁰ (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

TOXICOLOGIE

On trouve dans la documentation scientifique une abondance de renseignements toxicologiques sur la clindamycine et le peroxyde de benzoyle^{12,13,14,15,16}. L'information qui suit a trait précisément à des études portant sur le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %).

Toxicité subchronique

Lors de 2 études sur la toxicité topique subchronique (3 mois), on n'a observé qu'une légère irritation dermique et des infiltrations cutanées microscopiques légères chez des lapins néo-zélandais blancs et des rats albinos Sprague-Dawley. Les 2 espèces ont reçu l'association

clindamycine à 1 %-peroxyde de benzoyle à 5 % en gel à raison de 20, de 40 et de 400 mg/kg/jour par voie cutanée (point d'application non recouvert) en 2 doses fractionnées administrées à 6 heures d'intervalle pendant au moins 90 jours. Les groupes témoins des 2 études ont été traités par du peroxyde de benzoyle à 5 % en monothérapie à une dose équivalente à celle que recevait le groupe traité au moyen de la forte dose de l'association clindamycine à 1 %-peroxyde de benzoyle à 5 % en gel. Les groupes témoins non traités ne se sont vu administrer aucune substance, les chercheurs s'étant contentés de les observer. Tous les animaux ont survécu jusqu'au terme des études, et aucun effet toxique général n'a été observé. Une légère irritation dermique et des altérations cutanées microscopiques allant de minimales à légères ont été relevées tant dans le groupe recevant l'association clindamycine à 1 %-peroxyde de benzoyle à 5 % en gel que dans celui qui a été traité à l'aide du peroxyde de benzoyle à 5 % en monothérapie. Ces modifications ont été imputées au composant peroxyde de benzoyle de chaque produit. Les animaux non traités ne montraient aucun signe d'irritation dermique. Enfin, aucun signe de toxicité générale n'a été noté dans aucun des groupes.

Mutagénicité

Le BENZACLIN (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %) n'a pas fait l'objet d'études de mutagénicité. Le phosphate de clindamycine ne s'est pas révélé mutagène à l'égard de *Salmonella typhimurium* ni lors du test du micronoyau réalisé chez le rat. Le sulfoxyde de phosphate de clindamycine, produit de dégradation à la suite de l'oxydation du phosphate de clindamycine et du peroxyde de benzoyle, ne s'est pas montré clastogène lors du test du micronoyau effectué chez la souris. Certains chercheurs¹⁷, mais pas tous^{15,16}, ont remarqué que le peroxyde de benzoyle était un agent scindant l'ADN à l'égard de divers types de cellules mammaliennes et un agent mutagène d'après des tests ayant porté sur *Salmonella typhimurium*; d'autres chercheurs encore ont constaté qu'il provoquait des échanges de chromatides-sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster chinois^{12,18}.

Cancérogénicité

Dans le cadre d'une évaluation comparative de la photocancérogénicité faite en laboratoire chez des souris albinos glabres, le délai médian d'apparition de tumeurs cutanées a diminué et le nombre de ces tumeurs a augmenté après 40 semaines d'utilisation du BENZACLIN accompagnée d'une exposition à des rayons ultraviolets. Bien que la portée de cette étude chez les humains ne soit pas claire, les patients devraient s'exposer le moins possible à la lumière du soleil ou à toute autre source artificielle de rayons ultraviolets.

Dans un certain nombre d'études réalisées chez l'animal, on a constaté que le peroxyde de benzoyle favorisait l'apparition et la progression de tumeurs. On ignore cependant la portée clinique de cette observation¹².

À des doses de 5 et de 10 mg administrées 2 fois par semaine, le peroxyde de benzoyle dans l'acétone a provoqué l'apparition de tumeurs cutanées chez des souris transgéniques Tg.AC lors d'un traitement topique expérimental de 20 semaines¹². Toutefois, cette substance n'a pas fait montre de potentiel cancérigène dans le cadre d'études de cancérogénicité dermique d'une durée de 2 ans où on l'a utilisée à des doses maximales de 45 mg/jour chez des rats Fischer 344 et de 25 mg/jour chez des souris B6C3F1^{19,20}.

Reproduction et tératologie

Le BENZACLIN n'a été soumis à aucune étude toxicologique sur la reproduction et le développement chez les animaux. Lors d'études toxicologiques qui portaient sur le développement de rats et de souris dans le cadre d'un traitement par voie orale à l'aide de doses de clindamycine qui atteignaient 600 mg/kg/jour (soit 240 et 120 fois, respectivement, la quantité de clindamycine correspondant à la dose maximale recommandée, en mg/m², chez l'être humain adulte), ou par voie sous-cutanée à l'aide de doses de clindamycine qui atteignaient 250 mg/kg/jour (soit 100 et 50 fois, respectivement, la quantité de clindamycine correspondant à la dose maximale recommandée, en mg/m², chez l'être humain adulte), aucun signe de tératogénicité n'a été mis en évidence^{21,13}.

On a dissous dans l'acétone des doses de peroxyde de benzoyle ayant atteint 1,7 mcmol, pour ensuite les injecter dans la membrane coquillière intérieure d'œufs de Leghorn blanche âgés de 3 jours, plus précisément dans la chambre à air. On a observé une hausse liée à la dose des morts prématurées d'embryons à toutes les doses, sauf à la moins élevée; la DL₅₀ estimative se situait à 0,99 mcmol/œuf. Le peroxyde de benzoyle a accru le taux de malformations à toutes les doses, mais on n'a pu dégager de lien dose-réponse manifeste (à cause, peut-être, de l'augmentation des morts embryonnaires). On a évalué à 0,27 mcmol/œuf la DE₅₀ relative à la mortalité et aux malformations²².

On n'a pas étudié l'effet du BENZACLIN ni du peroxyde de benzoyle sur la fertilité. Lors d'études de fertilité réalisées chez des rats traités par voie orale à des doses de clindamycine qui ont atteint 300 mg/kg/jour (soit environ 120 fois la quantité de clindamycine correspondant à la dose maximale du BENZACLIN recommandée, en mg/m², chez l'être humain adulte, à savoir 2,5 g), on n'a pas observé d'effet sur la fertilité ni sur la capacité d'accouplement^{21,13}.

RÉFÉRENCES

1. Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM. Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:326-330.
2. Tucker SB, Tausend R, Cochran R, Flannigan SA. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984;110:487-492.
3. Algra RJ, Rosen T, Waisman M. Topical clindamycin in acne vulgaris, Safety and Stability. *Arch. Dermatol* 1977;113:1390-1391.
4. Werner H, Heizmann W, Luft G. In vitro activity of flomoxef compared to maxalactam, cefoxitin, and clindamycin against anaerobes. *Arzneimittelforschung* 1988;38(11):1553-1556.
5. Amr S, Brown MB, Martin GP, Forbes B. Activation of clindamycin phosphate by human skin. *J Appl Microbiol* 2001;90:550-554.
6. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, Collignon P, Dreno B, Reynaud A, Fluhr J, Oshima S. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001;144:339-346.
7. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;131:331-336.
8. Ross JI, Eady EA, Carnegie E, Cove JH. Detection of transposon Tn5432-mediated macrolide-lincanamide-streptogramin B (MLS_B) resistance in cutaneous propionibacteria from six European cities. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:165-168.
9. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ. Clinical and Laboratory Investigations. Antibiotic-resistant acne: Lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148:467-478.
10. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:1117-1133.
11. Nacht S, Yueng D, Beasley JN, Anjo MD, Maibach HI. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:31-37.

12. Binder RL, Aardema MJ, Thompson ED. Benzoyl Peroxide: Review of Experimental Carcinogenesis and Human Safety Data. In Growth Factors and Tumor Promotion: Implications for Risk Assessment. Wiley-Liss, Inc. 1995;245-294.
13. Gray JE, Weaver RN, Bollert JA, Feenstra ES. The oral toxicity of clindamycin in Laboratory Animals. Toxicol Appl Pharmacol 1972;21:516-531.
14. Gray JE, Weaver RN, Moran J, Feenstra ES. The parenteral toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 1974;27:308-321.
15. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Benzoyl peroxide. IARC Monographs 1987;Suppl 7: 267-283.
16. Kraus AL, Munro IC, Orr JC, Binder RL, LeBoeuf RA, Williams GM. Benzoyl Peroxide: An integrated human safety assessment for carcinogenicity. Regul Toxicol Pharmacol 1995;21:87-107.
17. Matula TI, Downie RH, Barrett N. Mutagenicity studies of benzoyl peroxide in bacteria. Environ Mutag 1987;9(Suppl 8):69.
18. Järventaus H, Norppa H, Linnainmaa K and Sorsa M. SCE induction in CHO cells by peroxides used in the plastic industry (Abstract II-3C-8). Mutation Res 1984;130:249.
19. Binder RL, Totman LC, Freeman SJ, Winkelman EJ, Minnema DJ, Nash JF. Dermal oncogenicity study of Benzoyl Peroxide carbopol gel in B6C3F1 mice. In SOT annual meeting 2000:398.
20. Totman LC, Binder RL, Freeman SJ, Winkelman EJ, Minnema DJ, Nash JF. Dermal oncogenicity study of Benzoyl Peroxide carbopol gel in Fischer rats. In SOT annual meeting 2000:398.
21. Bollert JA, Gray JE, Highstrete JD, Moran J, Purmalis BP, and Weaver RN. Teratogenicity and neonatal toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 1974;27:322-329.
22. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxic effects of eight organic peroxides and hydrogen peroxide on three-day chicken embryos. Environ Res 1984;33:54-61.
23. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy MA. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. Am J Clin Dermatol 2001;2(1):33-39.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrBENZAACLIN^{MD}

Gel topique de clindamycine sous forme de phosphate à 1 % et peroxyde de benzoyle à 5 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation du BENZAACLIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du BENZAACLIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit le BENZAACLIN pour traiter votre acné.

Le BENZAACLIN n'est pas indiqué pour le traitement de l'acné kystique grave.

Le BENZAACLIN contient un antibiotique, la clindamycine, et il devrait être utilisé seulement tel que prescrit par votre professionnel de la santé. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation du BENZAACLIN peut entraîner la croissance de bactéries que la clindamycine pourrait ne plus être en mesure d'éliminer. Ceci veut dire que le BENZAACLIN et tout autre produit contenant de la clindamycine pourrait ne plus être efficace pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Effets de ce médicament :

Le phosphate de clindamycine et le peroxyde de benzoyle agissent contre les bactéries. Le peroxyde de benzoyle est aussi un agent exfoliant.

Bien qu'il arrive d'observer une amélioration après seulement 2 semaines, un traitement de plusieurs mois peut être nécessaire pour obtenir des résultats optimaux.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas le BENZAACLIN si :

- vous êtes allergique à la clindamycine, à la lincomycine, au peroxyde de benzoyle ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir les sections **Ingrédients actifs** et **Ingrédients non médicinaux importants**).

- vous souffrez ou avez déjà souffert de colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn ou de colite associée à la prise d'un antibiotique.

Ingrédients actifs :

Le BENZAACLIN est un mélange de 2 médicaments contre l'acné, soit du phosphate de clindamycine et du peroxyde de benzoyle.

Ingrédients non médicinaux importants :

Le médicament contient les ingrédients non médicinaux suivants : Carboxypolyméthylène, eau purifiée, hydroxyde de sodium et sulfosuccinate de dioctyle sodique.

Forme posologique :

Gel topique (clindamycine à 1 %, sous forme de phosphate, et peroxyde de benzoyle à 5 %).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Le BENZAACLIN est destiné à un usage externe seulement. Évitez le contact du produit avec les yeux, les narines, la bouche et toutes les muqueuses. En cas de contact accidentel, rincez à fond avec de l'eau. Si des rougeurs ou des douleurs apparaissent, communiquez avec votre médecin.
- N'employez pas d'autre produit topique contre l'acné ni aucun autre produit topique, y compris des cosmétiques, sur la zone touchée à moins que votre médecin ne vous le prescrive. Bon nombre de produits cosmétiques peuvent également contenir des agents desquamants pouvant entraver l'action du médicament ou en aggraver les effets secondaires éventuels.
- Exposez-vous le moins possible à la lumière du soleil en portant un chapeau ou d'autres vêtements. Évitez toute exposition inutile à d'autres sources de rayons ultraviolets (lampe solaire, lit de bronzage, etc.).
- Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez le devenir, ou si vous allaitez.
- Le BENZAACLIN n'est vendu que sur ordonnance. Votre médecin vous l'a prescrit pour traiter le trouble dont vous souffrez en ce moment. Ne donnez pas ce médicament à une autre personne.
- Évitez le contact du produit avec les cheveux, les tissus, les tapis ou autres matières, car le peroxyde de benzoyle peut les décolorer.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Prévenez votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments, surtout de la clindamycine, de l'érythromycine, de la

lincomycine ou du chloramphénicol, car des interactions sont possibles.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

1. Avant d'utiliser le BENZACLIN, lavez délicatement les zones touchées avec un savon doux non médicamenteux, puis rincez-les à l'eau tiède et asséchez-les en tapotant doucement.
2. Appliquez le BENZACLIN sur toute la surface atteinte par l'acné, et non seulement sur les boutons. Évitez le contact avec les yeux, les narines, la bouche et toutes les muqueuses, car ce produit peut avoir un effet irritant.
3. Appliquez une couche mince du BENZACLIN 2 fois par jour, soit le matin et le soir, ou selon les directives de votre médecin. Lavez-vous les mains après l'application. Ne dépassez pas la fréquence d'application indiquée par le médecin. Vous pouvez employer un produit hydratant pour atténuer la sécheresse de la peau.
4. Bien qu'il arrive d'observer une amélioration après seulement 2 semaines, un traitement de plusieurs mois peut être nécessaire pour obtenir des résultats optimaux. Vous devez utiliser le BENZACLIN aussi longtemps que vous l'a prescrit votre médecin même si l'acné commence à s'améliorer 2 semaines seulement après le début du traitement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Vous pourriez éprouver sur la peau les effets suivants : sécheresse, démangeaisons, rougeurs, irritation et exfoliation. Consultez votre médecin si ces effets persistent ou deviennent inconfortables.

Cessez d'utiliser le médicament et communiquez tout de suite avec votre médecin si :

- vous avez une réaction allergique (hypersensibilité) accompagnée de symptômes tels qu'une éruption cutanée, de l'urticaire, une enflure des lèvres, du visage, des paupières ou de la gorge, ou de la difficulté à respirer;
- vous éprouvez des effets secondaires très rares tels que crampes à l'abdomen ou crampes d'estomac, douleurs intenses à l'abdomen et ballonnements abdominaux, forte diarrhée liquide pouvant contenir du sang, nausées et vomissements.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le BENZACLIN peut se conserver entre 15 et 25 °C jusqu'à 3 mois après avoir été mélangé pour être remis au patient.

Une date de péremption figure sur l'étiquette du produit. Vous devez jeter toute portion inutilisée après cette date et vous procurer une nouvelle provision du médicament.

Ne congélez pas le produit. Gardez le contenant bien fermé.

Gardez votre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu auprès du promoteur : Bausch Health, Canada Inc., 2150, boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, ou en composant le 1 800 361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Bausch Health, Canada Inc.

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

Dernière révision : 29 mars 2021