

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBIACNA^{MD}

Gel de phosphate de clindamycine et trétinoïne
1,2 % p/p et 0,025 % p/p

Traitement de l'acné

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

Date de révision :
2 octobre 2020

Numéro de contrôle : 238498

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	19
MICROBIOLOGIE.....	19
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

PrBIACNA^{MD}
Gel de phosphate de clindamycine et trétinoïne
1,2 % p/p et 0,025 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédient non médicinal
Topique	Gel Clindamycine à 1 % p/p (sous forme de phosphate de clindamycine à 1,2 %) et trétinoïne à 0,025 % p/p	Acide citrique, butylhydroxytoluène, carbomère 981, eau purifiée, EDTA disodique, glycérine, méthylparabène, parahydroxybenzoate de propyle, polysorbate 80, et trométhamine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p) est indiqué dans le traitement topique de l'acné vulgaire caractérisée par la présence de comédons, de papules/pustules inflammatoires, avec ou sans nodule occasionnel chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus.

BIACNA n'est pas indiqué dans le traitement des types d'acné pustuleuse et nodulokystique profonde (acné conglobata et acné fulminans).

BIACNA contient un agent antimicrobien, la clindamycine. Afin de réduire le risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments et conserver l'efficacité de la clindamycine, BIACNA doit être utilisé seulement pour l'indication et l'usage clinique autorisés.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité du BIACNA chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité du BIACNA chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p) est contre-indiqué :

- Chez les patients atteints d'une entérite régionale ou d'une colite ulcéreuse ou présentant des antécédents de colite consécutive à une antibiothérapie;
- Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au BIACNA, à toute

préparation contenant de la clindamycine, de la lincomycine ou de la trétinoïne ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant (*voir la liste complète* à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut informer les patients que BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p) ne doit pas entrer en contact avec les yeux et les muqueuses. BIACNA est destiné exclusivement à un usage externe (traitement dermatologique). Il n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

Il n'est pas recommandé d'utiliser un autre traitement topique de l'acné de façon concomitante en raison du risque d'un effet irritant cumulatif, particulièrement avec les agents d'exfoliation, de desquamation ou de dermabrasion.

L'exposition à la lumière du soleil ou à une lumière ultraviolette (UV) non essentielle doit être réduite au minimum.

Des cas de folliculite occasionnelle à Gram négatif ont été signalés au cours du traitement par des produits topiques à base de phosphate de clindamycine à 1 %. Dans de tels cas, le traitement par BIACNA doit être cessé afin d'instaurer un traitement de rechange.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir carcinogène et le pouvoir mutagène du BIACNA n'ont pas été évalués. La carcinogénicité et la génotoxicité de chacun des ingrédients actifs du BIACNA, soit le phosphate de clindamycine et la trétinoïne, ont été évaluées séparément.

Clindamycine

La clindamycine n'a pas eu d'effet carcinogène lorsqu'elle a été utilisée en application topique quotidienne chez des souris, pendant 2 ans, sous forme de gel topique à base de phosphate de clindamycine à 1,2 % similaire au BIACNA. La clindamycine n'a pas non plus eu d'effet carcinogène lorsqu'elle a été administrée quotidiennement par voie orale à des rats pendant 2 ans. De plus, le phosphate de clindamycine n'a pas montré d'effet mutagène ni clastogène lors de tests de génotoxicité standards effectués *in vitro* (*voir PARTIE II : TOXICOLOGIE*).

Trétinoïne

La trétinoïne n'a pas eu d'effet carcinogène lorsqu'elle a été appliquée par voie topique à des souris, 3 fois par semaine pendant 2 ans, sous forme de gel topique dont la teneur était supérieure à celle du BIACNA. Le risque d'effet carcinogène général de la trétinoïne n'a pas été étudié. La trétinoïne n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène lors de tests de génotoxicité standards effectués *in vitro* et *in vivo* (*voir PARTIE II : TOXICOLOGIE*).

Effet gastro-intestinal

Maladie associée à Clostridium difficile (MACD)

L'absorption générale de la clindamycine a été démontrée après l'utilisation topique du BIACNA. La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée à la suite de l'utilisation topique de la clindamycine. La gravité de la MACD peut être variable, allant d'une diarrhée légère à une colite d'issue fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon par suite de l'administration de tout antibactérien. Selon les rapports, la MACD survient 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut perturber la flore intestinale normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* sécrète les toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité grave, voire la mort.

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

Effet ophtalmologique et effet sur les muqueuses

Il faut éviter que BIACNA n'entre en contact avec les yeux, les paupières, les commissures du nez et de la bouche, les muqueuses (buccales, nasales ou vaginales) ou d'autres régions où le traitement n'est pas indiqué. Dans le cas d'un contact accidentel avec ces surfaces sensibles (muqueuses, yeux, peau abrasée), rincer abondamment avec de l'eau tiède du robinet (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES et PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Effet sur la peau

Il faut éviter l'utilisation excessive du BIACNA. En effet, ce gel peut causer une irritation cutanée réversible, une dermatite de contact co-allergique ainsi que des réactions phototoxiques et photoallergiques. Des cas d'irritation cutanée ont été observés chez les humains et les animaux ayant reçu BIACNA (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique; et PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et TOXICOLOGIE).

En présence d'une sensibilisation ou d'une irritation locale grave provoquée par BIACNA, cesser l'utilisation, essayer soigneusement la peau pour enlever le gel et instaurer un traitement de rechange de l'acné approprié. BIACNA doit être prescrit avec prudence chez les sujets présentant des allergies atopiques. Les patients traités doivent faire preuve de prudence s'ils utilisent des savons, des nettoyeurs et des produits de beauté abrasifs qui assèchent grandement

la peau, ainsi que des produits renfermant des concentrations élevées d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime.

Photosensibilité et pouvoir photocarcinogène

En raison d'une sensibilité accrue aux rayons UV attribuable à l'utilisation de la trétinoïne, les patients doivent éviter de s'exposer à la lumière du soleil, y compris aux rayons des lampes solaires, lorsqu'ils utilisent BIACNA. Des applications quotidiennes d'écrans solaires ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 30 et le port de vêtements protecteurs (comme un chapeau) sont recommandés. En cas de coup de soleil, il ne faut pas utiliser BIACNA avant que la peau ne soit complètement guérie. Les patients amenés à s'exposer considérablement au soleil en raison de leur travail et ceux présentant une hypersensibilité inhérente au soleil doivent prendre des mesures de précaution particulières. En cas de coup de soleil, le traitement par BIACNA doit être cessé jusqu'à ce que l'érythème grave et le pelage soient disparus.

Clindamycine

Les résultats montrant une hausse de la photocarcinogenèse liée à la clindamycine administrée par voie topique sont équivoques (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES et PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Trétinoïne

La trétinoïne en application topique accroît la photocarcinogénicité chez les souris. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la photocarcinogénicité de la trétinoïne est indéterminée (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES et PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Femmes enceintes

BIACNA doit être utilisé chez les femmes en âge de procréer seulement après qu'elles ont reçu des conseils sur la contraception. BIACNA ne doit pas être prescrit à une femme enceinte à moins que les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes traitées par le gel BIACNA. Le gel BIACNA administré par voie topique n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire et fœtal des lapins (*voir* PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Clindamycine

La clindamycine administrée par voie générale n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la capacité d'accouplement, le développement embryonnaire ou le développement postnatal chez les animaux (*voir* PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Trétinoïne

Des anomalies congénitales ont été signalées chez des bébés nés de femmes exposées à la trétinoïne administrée par voie topique au cours de la grossesse. Toutefois, aucune étude prospective adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été réalisée sur l'utilisation de la trétinoïne

par voie topique chez les femmes enceintes. Dans le cadre d'une étude de cohortes rétrospective bien menée, on n'a pas décelé un nombre excessif d'anomalies congénitales chez les bébés nés de femmes exposées à la trétinoïne administrée par voie topique au cours du premier trimestre de grossesse comparativement aux bébés nés de femmes qui n'y avaient pas été exposées.

Il est bien connu que la trétinoïne administrée par voie générale exerce un effet tératogène et modifie gravement la fertilité ainsi que le développement reproductif périnatal et postnatal. La trétinoïne administrée par voie générale entraîne des malformations fœtales, qui sont dépendantes à la fois de la dose et du stade de développement chez plusieurs espèces animales (*voir* PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Femmes allaitantes

Étant donné le risque d'effets indésirables chez les nourrissons, il faut déterminer s'il y a lieu de mettre fin soit à l'allaitement, soit au traitement par BIACNA chez la mère.

On ignore si la clindamycine ou la trétinoïne est excrétée dans le lait maternel après une application du BIACNA. La clindamycine administrée par voie orale et parentérale est excrétée dans le lait maternel. On ignore si la trétinoïne administrée par voie générale est excrétée dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, la prudence est de rigueur lors de l'emploi du BIACNA chez la femme qui allaite.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription du BIACNA en l'absence de l'indication autorisée augmente le risque de croissances de bactéries résistantes aux médicaments et les bénéfices au patient sont peu probables.

Potentiel de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée du BIACNA peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles, y compris parmi ceux qui étaient initialement sensibles à la clindamycine. Une résistance croisée entre la clindamycine et l'érythromycine a été signalée. Dans un tel cas, on doit mettre fin au traitement par BIACNA et instaurer un autre traitement.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables liés au médicament relevé par le chercheur qui sont survenus chez des patients ayant utilisé BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p) dans le cadre de 3 études de phase III et de 1 étude ouverte de 12 mois (n = 2295) a été de 5 %. La majorité des effets indésirables liés au médicament étaient de gravité légère ou modérée. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents

étaient les réactions au site d'application, telles que la sécheresse, le prurit et les éruptions cutanées, qui atteignaient généralement leur paroxysme dans les 2 semaines suivant le début du traitement et diminuaient par la suite.

La fréquence des abandons du traitement par BIACNA en raison des effets indésirables liés au médicament était de 0,5 % et similaire entre les groupes de traitement. L'effet indésirable lié au médicament le plus souvent signalé et ayant mené à l'arrêt du traitement était les éruptions cutanées.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le profil d'innocuité du BIACNA a été évalué dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées de phase III d'une durée de 12 semaines menées chez 1853 patients de 12 ans ou plus atteints d'acné vulgaire, et de 1 étude d'innocuité ouverte de 12 mois menée chez 422 patients de 12 ans ou plus qui ont utilisé au moins une dose d'un traitement à posologie unique quotidienne.

Les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ($\geq 1\%$) lors de ces études sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au médicament signalés par $\geq 1\%$ des patients traités par le gel BIACNA dans le cadre d'études cliniques de phase III et de longue durée

Effets indésirables du médicament	Gel BIACNA N = 2295 N (%)	Clindamycine N = 1428 N (%)	Trétinoïne N = 846 N (%)	Excipient N = 423 N (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Site d'application : peau sèche ou sécheresse	40 (1,7 %)	7 (0,5 %)	20 (2,4 %)	4 (0,9 %)

Effets indésirables du médicament observés moins fréquemment au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles oculaires : irritation oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : gastro-entérite, nausées.

Troubles généraux : sensation de chaleur, douleurs.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Troubles du système nerveux : céphalées.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : grippe, congestion nasale, rhinite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, herpès simplex, peau grasse, réactions de photosensibilité, éruptions cutanées, éruptions cutanées maculaires, éruptions cutanées squameuses, saignements de la peau, dépigmentation de la peau, exfoliation cutanée, irritation cutanée, coup de soleil.

Réactions au site d'application : sensation de brûlure, dermatite, desquamation, érythème, excoriation, irritation, changements de la pigmentation, prurit, réaction, œdème.

La proportion des adultes (≥ 18 ans) et des enfants (12-17 ans) ayant signalé un effet indésirable précis lié au médicament était conforme à la proportion de patients ayant signalé ce genre d'effets dans l'ensemble de la population. L'étude d'innocuité ouverte de 12 mois portant sur BIACNA a montré des effets indésirables liés au médicament similaire à ceux observés au cours de l'étude de 3 mois.

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Le bilan des effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation est conforme au type d'effets signalés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il faut prévenir les patients d'utiliser avec prudence BIACNA avec d'autres produits topiques qui ont un effet asséchant sur la peau. BIACNA ne doit pas être utilisé avec l'érythromycine ou les bloqueurs neuromusculaires.

Produits topiques utilisés en concomitance

L'utilisation concomitante de médicaments topiques, de savons et de nettoyeurs médicamenteux ou abrasifs, de savons et de produits de beauté qui assèchent grandement la peau, ainsi que de produits à base de concentrations élevées d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime doivent être utilisés avec précaution en raison des interactions possibles avec la trétinoïne.

Clindamycine et érythromycine

Les produits contenant de la clindamycine ne doivent pas être utilisés en association avec les produits contenant de l'érythromycine. Des études *in vitro* ont montré un antagonisme entre ces deux antimicrobiens. La signification clinique de cet effet antagoniste *in vitro* est inconnue.

Bloqueurs neuromusculaires

Il a été démontré que la clindamycine a des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloquant la transmission neuromusculaire. Par conséquent, BIACNA ne doit pas être utilisé chez les patients recevant de tels agents.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament observés lors des épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été établi.

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucun effet du médicament sur le mode de vie n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

BIACNA, un médicament d'association comprenant un antibiotique lincosamide et un rétinoïde, contient du phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et de la trétinoïne à 0,025 % p/p, sous forme de gel topique. Chaque gramme de BIACNA, tel que délivré, renferme 10 mg (1,0 %) de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) et 0,25 mg (0,025 %) de trétinoïne sous forme de gel à base d'eau.

Durée du traitement

Durée du traitement de 12 semaines. Un traitement qui se prolonge au-delà de 12 semaines peut nécessiter une évaluation par le médecin.

Posologie et administration recommandées

Adultes et enfants de 12 ans ou plus : Application unquotidienne. Au coucher, se laver le visage avec un savon doux et assécher. Comprimer le tube pour faire sortir sur le bout d'un doigt une quantité de BIACNA de la grosseur d'un pois. Répartir également cette quantité sur le menton, les joues, le nez et le front, puis frotter délicatement afin d'étendre sur tout le visage. BIACNA ne doit pas entrer en contact avec les yeux, la bouche, les commissures du nez et les muqueuses.

BIACNA n'est pas destiné à une utilisation orale, ophtalmique ou vaginale.

Dose oubliée

Si le patient oublie d'appliquer une dose du BIACNA, il doit attendre à l'application suivante, à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas doubler la dose afin de compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p) appliqué en quantité excessive peut entraîner une rougeur marquée, une desquamation ou de la douleur. Si le patient applique accidentellement une trop grande quantité de gel ou s'il utilise le gel de manière exagérée, il doit se laver doucement le visage à l'eau tiède avec un savon doux. Le phosphate de clindamycine appliqué par voie topique contenu dans BIACNA peut être absorbé dans des quantités suffisantes pour provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux généraux, notamment des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. En cas de surdosage, le traitement par BIACNA doit être interrompu pendant plusieurs jours avant d'être recommencé.

En cas d'ingestion accidentelle, les mêmes effets indésirables que ceux observés lors de l'ingestion orale de trétinoïne et de clindamycine risquent de se manifester, c'est-à-dire des effets tératogènes chez les femmes et des effets secondaires gastro-intestinaux dont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, une diarrhée sanglante et la colite. Dans de tels cas, l'utilisation du BIACNA doit être interrompue et les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BIACNA, un médicament d'association comprenant un antibiotique lincosamide et un rétinoïde, contient du phosphate de clindamycine à 1,2 % et de la trétinoïne à 0,025 %, sous forme de gel topique.

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. 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. La clindamycine est active *in vitro* contre *Propionibacterium acnes*, un microorganisme qui a été associé à l'acné vulgaire. Toutefois, la signification clinique de cette activité contre *P. acnes* n'a pas été évaluée avec BIACNA ou la clindamycine.

Trétinoïne

Le mode d'action exact de la trétinoïne est inconnu. Les preuves actuelles laissent présager que la trétinoïne topique diminue la cohésion des cellules épithéliales folliculaires entraînant une diminution de la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et un renouvellement accru des cellules épithéliales folliculaires, provoquant l'extrusion des comédons.

Pharmacodynamique

Des études de phase I portant sur plusieurs troubles cutanés, c'est-à-dire les risques d'irritation cutanée, d'hypersensibilité de contact, de réactions phototoxiques et photoallergiques, ont montré que BIANNA peut entraîner une irritation cutanée modérée et un faible risque de dermatite de contact allergique, de réactions phototoxiques et photoallergiques (*voir PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Pharmacocinétique

Lors d'une étude pharmacocinétique portant sur BIANNA utilisé chez 12 patients atteints d'une acné modérée ou grave, la trétinoïne et la clindamycine ont été absorbées par voie percutanée après 14 applications unquotidiennes consécutives de 4 g de BIANNA, c'est-à-dire environ 4 fois la dose recommandée dans le traitement de l'acné. Les concentrations plasmatiques individuelles de la trétinoïne, des métabolites clés de la trétinoïne et de la clindamycine variaient de 1,0 à 6,5 ng/mL. Chez un patient, la concentration plasmatique de la clindamycine a atteint 13,1 ng/mL (*voir PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. La date de péremption du BIANNA est atteinte après 24 mois.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Garder le tube hermétiquement fermé

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque gramme de BIANNA contient, tel que délivré, 10 mg (1,0 % p/p) de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) et 0,25 mg (0,025 % p/p) de trétinoïne dans un gel à base d'eau.

BIANNA renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, butylhydroxytoluène, carbomère 981, eau purifiée, EDTA disodique, glycérine, méthylparabène, parahydroxybenzoate de propyle, polysorbate 80, et trométhamine.

BIANNA est présenté dans les formats suivants :

- Tube de 2 g (format échantillon)
- Tube de 60 g

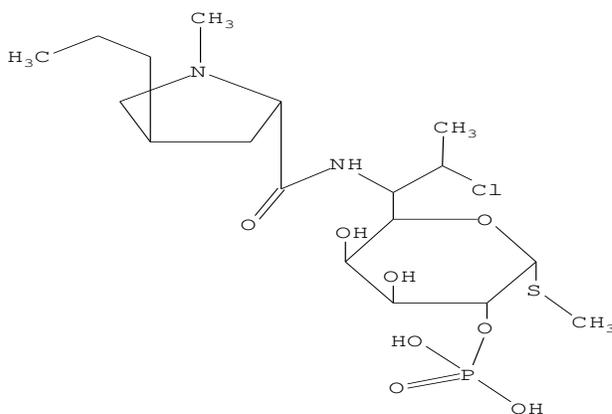
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse 1

Phosphate de clindamycine

Dénomination commune :	Phosphate de clindamycine
Nom chimique :	Méthyl 7-chloro-6,7,8-tridéoxy-6-(1-méthyl-trans-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido) -1-thio-L-thréo- α -D-galacto-octopyranoside 2- (phosphate de dihydrogène)
Formule moléculaire :	C ₁₈ H ₃₄ ClN ₂ O ₈ PS
Masse moléculaire :	504,97 g/mol
Formule développée :	



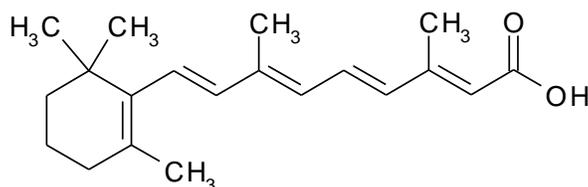
Propriétés physicochimiques

Solubilité :	Le phosphate de clindamycine est un ester hydrosoluble d'un antibiotique semi-synthétique produit par la 7(S)-chloro-substitution du groupe hydroxyle 7(R) d'un antibiotique apparenté, la lincomycine.
--------------	---

Substance médicamenteuse 2

Trétinoïne

Dénomination commune :	trétinoïne
Nom chimique :	3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl) 2,4,6,8-acide nonatétraénoïque (acide tout-trans)
Formule moléculaire :	C ₂₀ H ₂₈ O ₂
Masse moléculaire :	300,44 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description :	La trétinoïne est une poudre cristalline variant de jaune à orange pâle.
Solubilité :	Elle est insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme. Sur le plan chimique, la trétinoïne est apparentée à la vitamine A.

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation quotidienne du BIACNA dans le traitement de l'acné vulgaire ont été évaluées dans le cadre de 3 essais prospectifs, multicentriques et avec répartition aléatoire, menés à double insu durant 12 semaines chez des patients de 12 ans ou plus. Les essais 1 et 2 présentaient la même méthodologie et comparaient BIACNA à la clindamycine dans l'excipient gel, à la trétinoïne dans l'excipient gel et à l'excipient gel seulement. Dans l'essai 3, BIACNA a été comparé à la clindamycine dans l'excipient gel.

Les patients présentant de 20 à 50 lésions faciales inflammatoires, de 20 à 100 lésions faciales non inflammatoires et 2 nodules faciaux ou moins étaient admissibles à participer à ces essais. Les lésions acnéiques infectées devaient convenir au traitement topique de l'acné. Les lésions présentes dans le dos n'ont pas été comptabilisées.

Les principaux critères d'efficacité étaient les suivants :

1) Variation moyenne en pourcentage par rapport aux évaluations initiales après 12 semaines, selon le nombre de lésions entrant dans chacun de ces comptes :

- Nombre de lésions inflammatoires;
- Nombre de lésions non inflammatoires;
- Nombre total de lésions.

La réussite du traitement a été observée si la supériorité était révélée par une diminution moyenne en pourcentage par rapport aux évaluations initiales après 12 semaines pour 2 comptes de lésions sur 3.

2) Le pourcentage de sujets dont l'acné était complètement disparue ou quasi disparue à la 12^e semaine selon une échelle d'évaluation globale de la gravité des lésions (EGSS pour *Evaluator's Global Severity Score*) a été utilisé lors des essais 1 et 2. Le pourcentage de sujets qui présentaient à la 12^e semaine une amélioration par rapport aux évaluations initiales d'au moins 2 stades à l'échelle EGSS a été utilisé lors de l'essai 3.

Les stades de l'échelle EGSS utilisée au cours de tous les essais cliniques portant sur BIACNA sont définis comme suit :

Stade	Description
Disparition de l'acné	Peau normale, sans lésion ni signe manifeste d'acné vulgaire
Quasi-disparition de l'acné	Présence de rares lésions non inflammatoires et de rares papules non enflammées (les papules doivent être en voie de disparaître et peuvent être hyperpigmentées, mais ne pas être de couleur rose-rouge)
Acné légère	Présence de quelques lésions non inflammatoires, avec un petit nombre de lésions inflammatoires (papules/pustules seulement; aucune lésion nodulokystique)
Acné modérée	Prédominance de lésions non inflammatoires avec présence manifeste de multiples lésions inflammatoires; quelques voire plusieurs comédons et papules/pustules et présence possible d'une petite lésion nodulokystique

Acné grave	Lésions inflammatoires plus apparentes, présence de nombreux comédons et papules/pustules, et présence possible de quelques lésions nodulokystiques
Acné très grave	Prédominance de lésions très inflammatoires, nombre variable de comédons, présence de nombreuses papules/pustules et de nombreuses lésions nodulokystiques

Méthodologie des essais et données démographiques

Tableau 2 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé à des essais cliniques de phase III

Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre total de patients (n)	Âge moyen en ans (Intervalle)	Sexe % H/F
Essai n° 7001. G2HP-06-02 Essai de supériorité de l'ingrédient actif, contrôlé par placebo et mené à double insu avec répartition aléatoire N = 1252 Centres : 28 en Amérique du Nord	BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p, trétinoïne à 0,025 % p/p)	420	18,4 (12-54)	53/47
	Gel de phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p	208	19 (11-51)	56/44
	Gel de trétinoïne à 0,025 % p/p	417	19 (11-47)	52/48
	Excipient gel Voie topique : 1 f.p.j., le soir 12 semaines	207	18,6 (12-47)	47/53
Essai n° 7001. G2HP-07-02 Essai de supériorité de l'ingrédient actif, contrôlé par placebo et mené à double insu avec répartition aléatoire N = 1288 Centres : 32 en Amérique du Nord	BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p, trétinoïne à 0,025 % p/p)	425	19,2 (11-59)	45/55
	Gel de phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p	218	19,3 (12-52)	49/51
	Gel de trétinoïne à 0,025 % p/p	429	19,4 (12-55)	45/55
	Excipient gel Voie topique : 1 f.p.j., le soir 12 semaines	216	19 (11-52)	49/51
Essai n° MP 1501-02 Essai de supériorité de l'ingrédient actif mené à double insu avec répartition aléatoire N = 2010	BIACNA (phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p, trétinoïne à 0,025 % p/p)	1008	19,1 (12-84)	51/49
	Gel de phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p	1002	19 (12-53)	45/55

Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre total de patients (n)	Âge moyen en ans (Intervalle)	Sexe % H/F
Centres : 47 en Amérique du Nord	Voie topique : 1 f.p.j, le soir 12 semaines			

Tableau 3 : Réduction moyenne en pourcentage, par rapport aux évaluations initiales, des lésions d'acné (inflammatoires, non inflammatoires et totales) et réussites thérapeutiques dichotomisées selon l'évaluation à l'échelle EGSS notée à la fin du traitement (12^e semaine) dans une population en intention de traiter (essais 06-02 et 07-02)

Numéro de l'essai Nombre total de patients	Nombre de patients par groupe de traitement	Réduction moyenne en % des lésions après 12 semaines par rapport aux évaluations initiales Moyenne, valeur <i>p</i>			Patients chez lesquels on a observé une réussite thérapeutique dichotomisée selon le score à l'échelle EGSS* Nombre total (%), Valeur <i>p</i>
		Lésions inflammatoires	Lésions non inflammatoires	Lésions totales	
Essais combinés 06-02 et 07-02 N = 2540	BIACNA : 845 Clindamycine : 426 Trétinoïne : 846 Excipient : 423	48 % 42 %, < 0,016 39 %, < 0,001 26 %, < 0,001	36 % 27 %, < 0,001 31 %, 0,007 16 %, < 0,001	41 % 34 %, < 0,001 34 %, < 0,001 20 %, < 0,001	180 (21 %) 70 (16 %), 0,034 122 (14 %), < 0,001 34 (8 %), < 0,001

* La réussite du traitement était définie par la disparition ou la quasi-disparition des lésions à la 12^e semaine selon l'évaluation à l'échelle EGSS (*Evaluator's Global Severity Score*). Si aucune valeur n'était présentée, ce patient était alors classé dans les échecs du traitement.

Tableau 4 : Réduction moyenne en pourcentage, par rapport aux évaluations initiales, des lésions d'acné (inflammatoires, non inflammatoires et totales) et réussites thérapeutiques dichotomisées selon l'évaluation à l'échelle EGSS notée à la fin du traitement (12^e semaine) dans une population en intention de traiter (essai MP 1501-02)

Numéro de l'essai Nombre total de patients	Nombre de patients par groupe de traitement	Réduction moyenne en % de lésions après 12 semaines par rapport aux évaluations initiales Moyenne, valeur <i>p</i>			Patients chez lesquels on a observé une réussite thérapeutique dichotomisée selon le score à l'échelle EGSS** Nombre total (%), Valeur <i>p</i>
		Lésions inflammatoires	Lésions non inflammatoires	Lésions totales	
MP 1501-02 N = 2010	BIACNA : 1008 Clindamycine : 1002	61 % 55 %, < 0,001	50 % 41 %, < 0,001	55 % 47 %, < 0,001	381 (38 %) 318 (32 %), 0,002

** La réussite du traitement était définie par une amélioration des lésions d'au moins 2 grades, par rapport à l'évaluation initiale, à la 12^e semaine, selon l'évaluation à l'échelle EGSS (*Evaluator's Global Severity Score*). Si aucune valeur n'était présentée, ce patient était alors classé dans les échecs du traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Clindamycine

Voir PARTIE II : MICROBIOLOGIE.

Trétinoïne

Le mode d'action exact de la trétinoïne est inconnu. Les preuves actuelles laissent présager que la trétinoïne topique diminue la cohésion des cellules épithéliales folliculaires entraînant une diminution de la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et un renouvellement accru des cellules épithéliales folliculaires, provoquant l'extrusion des comédons.

Pharmacodynamique chez l'humain

Quatre études de phase I portant sur plusieurs troubles cutanés ont été menées : une étude sur l'irritation cutanée cumulative de 21 jours, une étude d'hypersensibilité de contact par des tests épicutanés répétés, une étude sur le risque de phototoxicité et une dernière étude sur la photoallergie. Ces études ont montré que BIACNA peut entraîner une irritation cutanée modérée et un faible risque de dermatite de contact allergique, de réactions phototoxiques et photoallergiques. BIACNA contient 0,02 % de butylhydroxytoluène (BHT). Lors des études cliniques, le BHT à une teneur de 2 % (c'est-à-dire 10 fois la teneur de BHT contenue dans BIACNA) s'est révélé un agent sensibilisant modéré chez un petit nombre de patients.

Pharmacodynamique chez l'animal

BIACNA n'est pas un irritant primaire, selon la définition des directives de la loi fédérale des États-Unis sur les matières dangereuses (*Federal Hazardous Substance Act*). BIACNA n'a pas entraîné de signe d'irritation oculaire lorsqu'il a été instillé dans les yeux de lapins blancs de Nouvelle-Zélande.

BIACNA n'est pas un allergène de contact chez les animaux. Ce gel n'a pas déclenché de réaction allergique chez les cobayes albinos Hartley dans le cadre du test de maximalisation chez le cobaye.

BIACNA a le potentiel de déclencher une irritation cutanée. En effet, il a exercé un effet légèrement irritant sur la peau de lapins blancs de Nouvelle-Zélande lorsqu'il a été appliqué sous un pansement occlusif laissé en place pendant 24 heures. De plus, BIACNA a provoqué un érythème et un œdème après l'administration durant 13 semaines consécutives de doses cutanées à des porcs miniatures Hanford. Au chapitre de la gravité, cette toxicité locale a été similaire à celle observée dans le groupe témoin soumis à l'excipient seulement, mais le nombre de cas a été plus élevé. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la tolérance locale équivalait à 3 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Pharmacocinétique chez l'humain

Dans le cadre d'un essai ouvert comportant l'administration de doses multiples, mené chez 12 sujets atteints d'une acné modérée ou grave, l'absorption percutanée de la trétinoïne et de la clindamycine a été minimale après 14 jours consécutifs d'application quotidienne d'environ 4 g de BIACNA, soit une dose équivalant approximativement à 4 fois la dose recommandée dans le traitement de l'acné. Les concentrations plasmatiques de la trétinoïne ont été inférieures à la quantité minimale détectable (QMD; 1 ng/ml) chez 50 à 92 % des sujets, peu importe le moment de l'évaluation après l'administration, et presque égales à la QMD chez les sujets restants, avec des valeurs individuelles variant de 1,0 à 1,6 ng/mL. Les concentrations plasmatiques individuelles des principaux métabolites de la trétinoïne, soit l'acide 13-cis-rétinoïque et l'acide 4-oxo-13-cis-rétinoïque, variaient de 1,0 à 1,4 ng/ml et de 1,6 à 6,5 ng/ml, respectivement. Les concentrations plasmatiques individuelles de la clindamycine n'ont généralement pas dépassé 3,5 ng/ml, à l'exception d'un sujet dont la concentration plasmatique la plus élevée a atteint 13,1 ng/mL. Aucune accumulation dans le plasma n'a été observée lors de l'application de doses répétées.

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. La clindamycine est active *in vitro* contre *Propionibacterium acnes*, un microorganisme qui a été associé à l'acné vulgaire. Toutefois, la signification clinique de cette activité contre *P. acnes* n'a pas été évaluée avec BIACNA ou la clindamycine.

Apparition d'une résistance

La résistance de *P. acnes* à la clindamycine a été documentée. La résistance à la clindamycine est souvent associée à la résistance à l'érythromycine.

TOXICOLOGIE

Des essais portant sur BIACNA, la clindamycine et la trétinoïne viennent appuyer l'innocuité du BIACNA.

Toxicité aiguë

La dose létale (DL) orale aiguë du BIACNA chez les rats est > 5000 mg de préparation/kg. Cette dose équivaut chez l'humain à une dose > 7,6 mg de clindamycine/kg/jour et > 0,19 mg de trétinoïne/kg/jour ou à 46 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Toxicité cutanée après l'utilisation de doses répétées

BIACNA n'a entraîné aucun signe de toxicité générale attribuable aux ingrédients pharmaceutiques actifs après l'administration durant 13 semaines consécutives de doses cutanées à des porcs miniatures Hanford. La dose sans effet indésirable observé après une application cutanée, déterminée sur le plan de la toxicité générale, était la dose élevée, soit 125 mg de préparation/kg/jour. Cette dose équivaut chez l'humain à une dose de 5 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Toxicité générale après l'utilisation de doses répétées

BIACNA n'a pas été évalué formellement au chapitre de la toxicité après une administration par voie générale. La toxicité des ingrédients pharmaceutiques actifs (le phosphate de clindamycine et la trétinoïne) après une administration générale a été évaluée séparément chez des animaux.

Clindamycine

Une légère toxicité générale est observée lors de l'administration par voie générale de la clindamycine. Le foie est l'organe cible de la toxicité chronique liée à l'utilisation de doses élevées. Le chien semble être l'espèce la plus sensible à la clindamycine administrée par voie orale. La dose sans effet indésirable observé administrée par voie orale à des chiens (100 mg/kg/jour) équivaut chez l'humain à la dose de 32 mg/kg. Cette dose représente plus de 150 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Trétinoïne

Une toxicité générale est observée lors de l'administration par voie générale de la trétinoïne. La toxicité liée à l'administration orale, telle que signalée dans la littérature scientifique, est caractérisée par le syndrome de l'hypervitaminose A et se manifeste par une consommation réduite d'aliments, un gain de poids réduit, l'érythème, l'alopécie, des modifications des muqueuses, une dissolution du squelette et des fractures des os longs. Le rat semble être l'espèce la plus sensible à la trétinoïne par voie orale. La dose sans effet indésirable observé administrée par voie orale chez le rat, soit 1 mg/kg/jour, équivaut chez l'humain à une dose de 0,16 mg/kg. Cette dose équivaut à 32 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Mutagénicité et carcinogénicité

La mutagénicité et la carcinogénicité du BIACNA n'ont pas été évaluées. La génotoxicité et la mutagénicité des ingrédients actifs du BIACNA (le phosphate de clindamycine et la trétinoïne) ont été évaluées séparément. La carcinogénicité cutanée d'un gel topique de phosphate de clindamycine à 1,2 % similaire au BIACNA ainsi que celle d'un gel topique de trétinoïne d'une teneur plus élevée que BIACNA a été évalué chez des animaux dans des études séparées. On a

aussi évalué chez des animaux la carcinogénéicité générale du phosphate de clindamycine, mais non celle de la trétinoïne.

Mutagénéicité

Clindamycine

La clindamycine n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène lors de tests de génotoxicité standards effectués *in vitro*. La clindamycine (à la dose limite de 5000 µg/ml) n'a pas causé d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques dans les lymphocytes du sang périphérique humain lors des tests avec et sans systèmes d'activation métabolique par la fraction microsomale S9 du foie.

Trétinoïne

La trétinoïne n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène lors de tests de génotoxicité standards effectués *in vitro* ou *in vivo*. La trétinoïne (à la dose élevée de 200 µg/ml) n'a pas causé d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques dans les lymphocytes du sang périphérique humain lors des tests avec et sans systèmes d'activation métabolique par la fraction microsomale S9 du foie. La trétinoïne (à la dose limite de 5000 µg/plaque) a été non mutagène lors du test de mutation inverse sur les bactéries (test d'Ames). La trétinoïne (à la dose limite de 2000 mg/kg) n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Carcinogénéicité cutanée

Clindamycine

La clindamycine n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris ayant reçu le médicament en application cutanée pendant toute leur vie. La carcinogénéicité cutanée de la clindamycine sous forme de gel topique de phosphate de clindamycine à 1,2 % similaire au BIAACNA a été évaluée par une application topique quotidienne chez des souris CD-1, pendant 2 ans. Les doses cutanées de phosphate de clindamycine évaluées équivalaient à 13 et à 72 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIAACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces,

Trétinoïne

La trétinoïne n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris s'étant vu appliquer le médicament sur la peau pendant toute leur vie. La carcinogénéicité cutanée de la trétinoïne sous forme de gel topique d'une teneur supérieure (0,1 %) à celle du BIAACNA a été évaluée par des applications topiques effectuées 3 fois par semaine chez des souris CD-1, pendant 2 ans. La dose de trétinoïne évaluée équivalait à 29 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIAACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Carcinogénéicité générale

Clindamycine

La clindamycine n'a pas eu d'effet carcinogène chez les rats après administration par voie orale toute la vie durant. La carcinogénéicité de la clindamycine par voie orale a été évaluée par gavage oral quotidien de rats Sprague-Dawley recevant un gel de phosphate de clindamycine à 1 % pendant 2 ans. Les doses orales de phosphate de clindamycine évaluées étaient équivalentes à 9 et à 29 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Trétinoïne

La carcinogénéicité générale de la trétinoïne n'a pas été évaluée.

Photocarcinogénéicité

La photocarcinogénéicité du BIACNA n'a pas été évaluée. La photocarcinogénéicité d'un gel topique de phosphate de clindamycine à 1 % similaire au BIACNA et de gels topiques de trétinoïne a été évaluée séparément chez des animaux.

Clindamycine

Les résultats montrant une hausse de la photocarcinogénèse liée au phosphate de clindamycine administré par voie topique sont équivoques. La photocarcinogénéicité de la clindamycine contenue dans un gel topique de phosphate de clindamycine à 1,2 % similaire au BIACNA a été évaluée par l'exposition de souris albinos glabres SKH1(hr/hr) BR aux rayons UV, 5 jours par semaine, avec ou sans application topique du gel, pendant une période de 40 semaines suivie d'une période d'observation de 52 semaines. La clindamycine n'a pas diminué le temps écoulé jusqu'à la formation d'une tumeur par rapport à l'excipient gel (groupe témoin) seulement. Le phosphate de clindamycine présenté sous forme de gel à 1,2 % avec du peroxyde de benzoyle à 0,5 % a diminué le temps écoulé jusqu'à la formation d'une tumeur par rapport au groupe témoin ayant reçu l'excipient gel avec peroxyde de benzoyle à 0,5 %, ce qui laisse supposer que la clindamycine peut contribuer à la phototoxicité de la préparation d'association. La clindamycine a été évaluée à la dose équivalant chez l'humain à 43 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Trétinoïne

La trétinoïne administrée par voie topique accroît la photocarcinogénéicité chez les souris glabres. La photocarcinogénéicité des gels de trétinoïne a été évaluée par l'exposition de souris albinos glabres SKH1 aux rayons UV et à une application topique quotidienne pendant une période de 28 semaines, suivie d'une période d'observation de 55 semaines. Le temps médian écoulé jusqu'à la formation d'une tumeur a diminué et le nombre de tumeurs a augmenté lors d'une plus forte exposition aux rayons UV et à la trétinoïne par voie topique (0,001 % et 0,01 %) à des doses équivalant chez l'humain à 0,2 et à 2 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de

diverses espèces. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la photocarcinogénicité de la trétinoïne est indéterminée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

BIACNA n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire et fœtal dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la toxicité embryonnaire et fœtale chez les lapins. BIACNA a été administré par voie topique à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, à partir de 2 semaines avant l'insémination artificielle jusqu'au 18^e jour de gestation, à des doses équivalant chez l'humain à 1,2, à 3,5 et à 12 fois la dose thérapeutique recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces. Aucune toxicité maternelle ni développementale n'a été observée.

Clindamycine

La clindamycine administrée par voie générale n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la capacité d'accouplement ou le développement embryonnaire ou postnatal. La clindamycine administrée par voie orale n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ou la souris à des doses équivalant respectivement chez l'humain à plus de 575 et 48 fois la dose thérapeutique pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces. La clindamycine par voie sous-cutanée n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ayant reçu des doses équivalant chez l'humain à plus de 170 fois la dose thérapeutique pour BIACNA dans le traitement de l'acné (1 g de produit médicamenteux pour une personne de 60 kg), en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Trétinoïne

Il est bien connu que la trétinoïne administrée par voie générale exerce un effet tératogène et modifie gravement la fertilité ainsi que le développement périnatal et postnatal. L'administration orale de la trétinoïne au cours du développement embryonnaire a entraîné des anomalies du développement, la mort du fœtus et une anomalie du comportement chez une variété de modèles animaux d'une manière dépendante de la dose, du degré d'exposition générale maternelle, du stade de développement de l'organogenèse et de la localisation de la trétinoïne dans l'embryon. De plus, la trétinoïne a de graves effets sur la fertilité, le travail, la parturition, la lactation, l'activité et la viabilité néonatales, la croissance de la descendance et le développement postnatal. La plus faible dose de trétinoïne sans effet indésirable observé sur le développement décrite dans la littérature scientifique est de 1 mg/kg/jour, fondée sur l'administration orale chez des rats. Cette dose équivaut chez l'humain à une dose de 0,15 mg/kg/jour. Elle équivaut également à 37 fois la dose thérapeutique maximale recommandée pour BIACNA dans le traitement de l'acné, en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces. L'exposition générale à la trétinoïne est beaucoup plus faible après une application topique qu'après une administration orale. Dans 9 des 10 études de tératologie de la voie topique menées sur des rats et des lapins, les diverses préparations de trétinoïne n'ont pas entraîné de tératogénicité. Dans 1 des 10 études, la trétinoïne administrée par voie topique a entraîné des effets sur le fœtus attribuable au traitement, incluant une ossification retardée et une augmentation des côtes surnuméraires à des doses cutanées équivalant chez l'humain à 40 fois la

dose du BIAACNA dans le traitement de l'acné, en supposant une absorption complète et en comparant les surfaces corporelles traitées de diverses espèces.

Lors de l'usage répandu d'un médicament, il est normal que certains rapports fassent état d'un petit nombre d'associations temporelles entre l'administration du médicament et des anomalies congénitales, et ce, en raison du hasard seulement. Au cours de deux décennies d'utilisation clinique d'une préparation topique de trétinoïne différente, 30 cas de malformations congénitales associées dans le temps à cette administration ont été signalés. Bien qu'on n'ait pas établi de modèle précis de tératogénicité ni d'association causale pour ces cas, 5 de ces rapports décrivent une catégorie d'anomalie congénitale rare, l'holoprosencéphalie (absence de division du prosencéphale). L'importance de ces rapports spontanés au chapitre du risque pour le fœtus est inconnue.

Le tableau 5 présente des résumés d'études de toxicologie menées afin d'appuyer BIAACNA.

Tableau 5 : Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce (souche) sexe/taille du groupe	Voie d'administration	Médicament testé	Dose et schéma posologique	Résultats
Étude de toxicité aiguë					
Toxicité aiguë orale	Rats (Sprague-Dawley) Total : 12 5 M + 5 F dans le groupe du médicament testé 1 M + 1 F dans le groupe témoin	Orale (gavage)	BIACNA	5000 mg/kg de poids corporel. Administration d'une seule dose et observation pendant les 14 jours suivants.	Aucun signe de toxicité observée chez les animaux traités par le médicament testé ou le produit témoin pendant la durée de l'analyse. Le médicament testé n'a pas entraîné de mortalité ni de signes macroscopiques de toxicité. DL ₅₀ > 5000 mg/kg.
Étude de toxicité cutanée après des doses répétées					
Toxicité cutanée évaluée par des doses répétées pendant 3 mois avec rétablissement de 1 mois	Porcs miniatures (Hanford) Total : 72 6/groupe/sexe	Cutanée	BIACNA	25, 75 et 125 mg de préparation/kg/jour. Administration pendant 90 jours et observation les 30 jours suivants.	Aucun signe de toxicité générale observée, peu importe la dose. Aucun changement histopathologique. Irritation locale dans tous les groupes de traitement avec une fréquence légèrement plus élevée d'érythème observée dans les groupes recevant 125 mg de préparation/kg/jour. Dose sans effet indésirable observé ≥ 125 mg de préparation/kg/jour pour une toxicité générale et 75 mg de préparation/kg/jour pour une toxicité locale.
Génotoxicité du phosphate de clindamycine					
Test d'aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères	Lymphocytes du sang périphérique humain	<i>In vitro</i>	Phosphate de clindamycine	1250-5000 µg/ml	Le phosphate de clindamycine n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurales et numériques dans les lymphocytes du sang périphérique humain lors des tests avec et sans systèmes d'activation métabolique par la fraction microsomale S9 de foie de rat.

Tableau 5 : Résumé des études de toxicologie (suite)

Type d'étude	Espèce (souche) sexe/taille du groupe	Voie d'administration	Médicament testé	Dose et schéma posologique	Résultats
Génotoxicité de la trétinoïne					
Test d'Ames	Bactéries (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA 1537, TA98, TA100; <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA)	<i>In vitro</i>	Trétinoïne USP	1,5-5000 µg/plaque	On n'a obtenu aucune augmentation importante du nombre de colonies de révertants, peu importe la dose, en présence ou en l'absence du mélange de la fraction microsomale S9 du foie.
Test d'aberrations chromosomiques	Lymphocytes du sang périphérique humain	<i>In vitro</i>	Trétinoïne USP	0,4-200 µg/ml	La trétinoïne USP n'a pas entraîné d'augmentations statistiquement significatives de la proportion de métaphases anormales, à tout moment de l'expérience. On n'a observé aucune augmentation importante de la fréquence de chromatide ou de rupture dans les chromosomes ou de polyploïdie.
Test du micronoyau	Rats Sprague Dawley (Hsd:SD)	Injection sous-cutanée	Trétinoïne USP	500-2000 mg/kg	Les rats traités par la trétinoïne USP n'ont présenté aucun changement statistiquement significatif de la proportion ou du nombre d'érythrocytes matures ou d'érythrocytes immatures micronucléés.

Tableau 5 : Résumé des études de toxicologie (suite)

Type d'étude	Espèce (souche) sexe/taille du groupe	Voie d'administration	Médicament testé	Dose et schéma posologique	Résultats
Carcinogénicité de la clindamycine					
Carcinogénicité cutanée	Souris (CD-1) 60/groupe/sexe	Topique	Gel de clindamycine à 1 %	Application unquotidienne de 2,7 et de 15 ml/kg/jour et observation pendant 104 semaines.	On n'a pas observé de résultats néoplasiques marqués chez l'un ou l'autre sexe qui pourraient être attribuables à l'application du gel de clindamycine à 1 %.
Carcinogénicité orale	Rats (Sprague Dawley) 60/groupe/sexe	Orale	Gel de clindamycine à 1 %	Administration unquotidienne de 9 et de 30 mg/kg/jour et observation pendant 104 semaines.	On n'a pas observé de résultats néoplasiques marqués chez l'un ou l'autre sexe qui pourraient être attribuables à l'application du gel de clindamycine à 1 %.
Photocarcinogénicité de la clindamycine					
Phototoxicité et photocarcinogénicité	Souris (albinos glabres) 3 M et 3 F/groupe	Topique	Gel de clindamycine à 1 %	Application unquotidienne, 5 jours par semaine pendant 40 semaines à raison de 0,2 ml par souris et observation pendant 52 semaines.	Le gel de clindamycine à 1 % n'a pas diminué le temps écoulé jusqu'à la formation d'une tumeur par rapport à l'excipient (produit témoin). Le gel associant la clindamycine à 1 % et le peroxyde de benzoyle à 0,5 % a diminué le temps écoulé jusqu'à la formation d'une tumeur par rapport au gel associant l'excipient (produit témoin) et le peroxyde de benzoyle à 0,5 %, supposant que la clindamycine peut contribuer à la phototoxicité de la préparation d'association. La photocarcinogénicité de la clindamycine était équivoque.
Étude de toxicité pour la reproduction et le développement					
Étude de toxicité pour la reproduction et le développement	Lapins (blancs de Nouvelle-Zélande) Total : 120 20 F/groupe	Cutanée	BIACNA à 60, 180, 600 mg/kg/jour	Administration de la dose 14 jours avant l'insémination jusqu'au 18 ^e jour de gestation (total de 45 jours).	Aucune toxicité fœtale ni maternelle n'a été observée, ni aucun signe de malformations squelettiques ou viscérales. Dose sans effet indésirable observé \geq 600 mg de préparation/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Lanigan RS, Yamarik TA. Final Report on the Safety Assessment of BHT(1). *Int J Toxicol.* 2002; 21 Suppl. 2:19-94.
2. Schlessinger J, Menter A, Gold M, Leonardi C, Eichenfield L, Plott RT, Leyden J, Wortzman M; Ziana Study Group. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* Juin 2007;6(6):607-615.
3. Leyden J. James. In vivo antibacterial effects of tretinoin-clindamycin and clindamycin alone on *Propionibacterium acnes* with varying clindamycin minimum inhibitory. *J Drugs Dermatol.* 2012 December; 11 (12): 1434-8

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrBIACNA^{MD}

**Gel de phosphate de clindamycine et trétinoïne
1,2 % p/p et 0,025 % p/p**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du BIACNA et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur BIACNA. 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 :

BIACNA est un médicament d'association comprenant un antibiotique et un rétinoïde (lié à la vitamine A) utilisé dans le traitement topique de l'acné faciale chez les patients de 12 ans ou plus.

BIACNA contient un antibiotique, la clindamycine, et doit être utilisé tel que prescrit par votre professionnel de la santé. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation du BIACNA peut entraîner la croissance de bactéries que la clindamycine ne pourra pas éliminer. Ceci veut dire que BIACNA out tout autre médicament contenant de la clindamycine pourrait ne pas être efficaces dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Effets de ce médicament :

La clindamycine aide à inhiber la synthèse des protéines bactériennes limitant ainsi la croissance des bactéries associées à l'acné.

La trétinoïne semble régulariser la croissance des cellules de la peau (kératinocytes) et entraîner une élimination normale des cellules (cornéocytes) qui obstruent les follicules dans les lésions acnéiques, ce qui empêche l'accumulation de sébum (substance grasse sécrétée par les glandes de la peau) et la formation de microcomédons (points noirs).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas BIACNA si :

- Vous souffrez ou avez souffert d'une entérite régionale (maladie de Crohn), d'une colite ulcéreuse ou d'une colite consécutive à un traitement antibiotique;
- Vous êtes allergique à la clindamycine, à la lincomycine,

à la trétinoïne ou à l'un des ingrédients de ce médicament (*voir* Ingrédients non médicinaux).

Ingrédients médicinaux :

Phosphate de clindamycine à 1,2 % p/p et trétinoïne à 0,025 % p/p

Ingrédients non médicinaux :

Acide citrique, butylhydroxytoluène, carbomère 981, eau purifiée, EDTA disodique, glycérine, méthylparabène, parahydroxybenzoate de propyle, polysorbate 80, et trométhamine.

Formes posologiques du médicament :

BIACNA est présenté sous forme de gel destiné à une application topique dans des tubes format échantillon de 2 g et des tubes de 60 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce produit ne peut être obtenu que sur ordonnance et doit être utilisé uniquement selon les directives de votre médecin.

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

BIACNA ne doit pas être appliqué sur d'autres surfaces corporelles ou d'autres excroissances ou lésions, l'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ayant pas été évaluées dans le traitement d'autres affections.

Prudence au soleil. Le traitement par BIACNA peut rendre votre peau plus susceptible aux coups de soleil et à d'autres effets indésirables liés à l'exposition au soleil. Vous devez donc le moins possible vous exposer sans protection à la lumière naturelle ou artificielle (telle qu'une lampe solaire). Lorsque vous êtes à l'extérieur, même si le soleil est voilé, vous devez protéger les surfaces corporelles traitées par BIACNA. Dès que vous allez à l'extérieur, vous devez utiliser un écran solaire efficace en tout temps (consultez votre médecin pour connaître le facteur de protection solaire [FPS] recommandé nécessaire durant votre traitement afin de vous offrir un degré de protection élevé). Pour vous protéger davantage, portez un chapeau lorsque vous vous exposez au soleil. Si vous attrapez un coup de soleil au visage, arrêtez d'utiliser le médicament et attendez que votre peau soit guérie avant de recommencer le traitement.

Exposition excessive au vent ou au froid à éviter. Exposée à des températures extrêmes, une peau normale a tendance à s'assécher ou à brûler. La peau traitée par BIACNA peut être plus sensible à ces extrêmes. Votre médecin peut vous recommander des façons de prendre en charge votre traitement

de l'acné dans le cas où vous devriez vous exposer à de telles conditions.

Ne pas prendre un autre médicament avant d'avoir consulté un médecin. Vous devez éviter les préparations qui pourraient assécher ou irriter votre peau. Ces préparations comprennent entre autres certains astringents (produit qui diminue les sécrétions de la peau) et articles de toilette à base d'alcool (produits parfumés), d'épices ou de lime, ainsi que certains savons médicamenteux, shampoings et produits de soins des cheveux (pour les permanentes). Ne permettez à personne d'autre que vous d'utiliser ce médicament.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous êtes en âge de procréer, n'utilisez pas ce médicament avant d'avoir consulté votre médecin. Des anomalies congénitales ont été signalées chez les bébés nés de femmes exposées à un traitement topique par la trétinoïne. Toutefois, aucune étude prospective adéquate et bien contrôlée n'a encore été menée sur l'utilisation de la trétinoïne en traitement topique chez les femmes enceintes afin de déterminer si ce produit peut être nocif pour le fœtus ou altérer la capacité de reproduction des femmes. Consultez votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement

L'excrétion de la clindamycine ou de la trétinoïne dans le lait maternel est inconnue. Parlez-en à votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser BIACNA si :

- **Vous faites usage de lampes solaires ou de cabines de bronzage.**
- **Vous souffrez de la maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse.**
- **Vous avez développé une colite consécutive à une antibiothérapie.**
- **Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.** On ignore si BIACNA peut être nocif pour l'enfant à naître.
- **Vous allaitez.** BIACNA en gel topique peut se retrouver dans votre lait et être nocif pour votre bébé.
- **Vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (sans ordonnance).**
- **Vous êtes allergique à la clindamycine, à la lincomycine ou à la trétinoïne, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant (voir Ingrédients non médicinaux).**

PENDANT LE TRAITEMENT PAR BIACNA

Utilisez un nettoyant doux. Évitez de vous laver le visage trop souvent et de frotter vigoureusement. L'acné n'est pas causée par la saleté, par conséquent, même si vous frottez fort, vous ne pouvez pas la faire disparaître. Nettoyer sa peau trop souvent (plus de deux ou trois fois par jour) ou la frotter trop fort peut même parfois aggraver l'acné. Lavez votre peau doucement et asséchez-la en tapotant avec une serviette.

Évitez l'utilisation de savons et de nettoyants médicamenteux ou abrasifs, de savons et de produits de beauté qui assèchent grandement la peau, ainsi que de produits pour la peau à base d'alcool, d'astringents, d'épices ou de lime. Ces produits peuvent augmenter l'irritation cutanée s'ils sont utilisés en même temps que BIACNA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

BIACNA ne doit pas être utilisé avec des produits contenant de l'érythromycine.

Informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez, tels que des bloqueurs neuromusculaires et tout autre médicament topique, incluant ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, car ces produits peuvent interférer entre eux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de 12 ans ou plus : Au coucher, lavez-vous délicatement le visage avec un savon doux et de l'eau tiède et asséchez la peau en tapotant avec une serviette. Comprimez le tube et faites sortir sur le bout d'un doigt une quantité de gel de la grosseur d'un pois. Pour couvrir les régions atteintes d'une couche légère de BIACNA, répartissez d'abord la quantité de la grosseur d'un pois sur le front, le menton et les deux jours, puis étendez uniformément le gel sur tout le visage. Frottez doucement la peau pour faire pénétrer le produit.

Pour vous aider à utiliser correctement le médicament, retenez ces consignes simples. Appliquez BIACNA une fois par jour au coucher. Utilisez une quantité de BIACNA de la grosseur d'un pois au maximum, comme votre médecin vous l'a recommandé. N'appliquez pas le gel plus souvent; respectez les directives de votre médecin. Si vous utilisez une trop grande quantité de médicament, votre peau pourrait devenir irritée, vous gaspillerez le médicament et vous n'obtiendrez ni de meilleurs résultats ni des résultats plus rapides.

Évitez d'appliquer le médicament sur les commissures du nez et de la bouche, ou près des yeux et des plaies ouvertes. Appliquez le gel en vous éloignant de ces régions. En cas de

contact accidentel avec ces régions sensibles, rincez abondamment avec de l'eau tiède.

Arrêtez le traitement et communiquez avec votre médecin si les symptômes persistent pendant plus de 12 semaines. Ne lavez pas votre visage plus de deux ou trois fois par jour. Se laver le visage trop souvent ou le frotter peut aggraver l'acné.

Pour obtenir les meilleurs résultats possibles avec BIACNA, il faut l'utiliser de façon appropriée. ENCORE UNE FOIS, SUIVEZ LES DIRECTIVES, USEZ DE PATIENCE, NE DÉCIDEZ PAS PAR VOUS-MÊME DE COMMENCER OU D'ARRÊTER LE TRAITEMENT ET SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS, POSEZ-LES À VOTRE MÉDECIN.

Surdosage :

Si le médicament est appliqué en quantités excessives, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs. De plus, une rougeur marquée, de la desquamation (élimination des couches superficielles de la peau) ou de la douleur peuvent survenir. L'ingestion de ce médicament peut entraîner les mêmes effets secondaires que ceux associés à un apport excessif en vitamine A par voie orale.

BIACNA appliqué par voie topique peut être absorbé en quantités suffisantes pour produire des effets généraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si vous avez utilisé une trop grande quantité de BIACNA, particulièrement si vous en avez ingéré accidentellement, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'utiliser BIACNA au coucher, vous devez attendre jusqu'au moment de la dose suivante, à l'heure habituelle. Vous ne devez pas doubler la dose pour remplacer la dose que vous avez oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Vous pourriez manifester certains effets secondaires comme des maux de tête, des coups de soleil et des infections des voies respiratoires supérieures.

Il est possible que votre peau change temporairement de couleur (devienne plus pâle ou plus foncée), changement attribuable à l'utilisation du BIACNA.

Arrêtez l'utilisation du gel et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- Vous manifestez une irritation de la peau causée par une sécheresse, des rougeurs, une desquamation, une

sensation de brûlure ou des picotements résultant de l'utilisation du BIACNA; votre peau est devenue très rouge et enflée avec formation de cloques ou de croûtes;

- Vous éprouvez des effets secondaires graves, tels que la diarrhée, une diarrhée sanglante et la colite (côlon enflammé), qui ont été signalés au cours du traitement topique par la clindamycine.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Garder le tube hermétiquement fermé

Renseignements généraux au sujet du BIACNA

N'utilisez pas BIACNA dans le but de traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas BIACNA à une autre personne, même si elle a les mêmes symptômes que les vôtres. Cela pourrait avoir des conséquences néfastes.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé des renseignements les plus importants sur BIACNA. Si vous souhaitez de plus amples renseignements, consultez votre médecin. Vous pouvez aussi demander à votre pharmacien ou à votre médecin de vous fournir les renseignements sur BIACNA destinés aux professionnels de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- 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; où
- 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les 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.

Ce dépliant a été rédigé par : Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 2 octobre 2020