

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **STIEVAMYCIN**[®] MILD

(trétinoïne à 0,01 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

Pr **STIEVAMYCIN**[®] REGULAR

(trétinoïne à 0,025 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

Pr **STIEVAMYCIN**[®] FORTE

(trétinoïne à 0,05 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNÉ

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

Date de révision :
22 juillet 2014

Numéro de contrôle : 174798

©2014 GlaxoSmithKline Inc., Tous droits réservés

[®]STIEVAMYCIN est une marque déposée appartenant à GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSTIEVAMYCIN® MILD

(trétinoïne à 0,01 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

PrSTIEVAMYCIN® REGULAR

(trétinoïne à 0,025 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

PrSTIEVAMYCIN® FORTE

(trétinoïne à 0,05 % p/p et érythromycine à 4 % p/p)
Gel topique

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement topique de l'acné

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

A. TRÉTINOÏNE

Le mode d'action exact de la trétinoïne sur la peau n'est pas entièrement élucidé. On sait que la pharmacologie et la structure de la trétinoïne s'apparentent à celles de la vitamine A, qui régule la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Il est connu que la trétinoïne exerce à la fois un effet irritant et un effet kératolytique sur la peau. Selon des analyses histologiques effectuées chez l'animal et chez l'humain, ces deux effets, qui se produisent simultanément, sont associés à une augmentation de la vitesse de croissance des cellules épidermiques et à une diminution de la cohésion cellulaire. Il en résulte un léger épaissement de l'épiderme, de même qu'une accélération des processus de renouvellement et d'élimination des cellules kératinisées sous forme de squames très fines, pratiquement imperceptibles.

En présence d'acné vulgaire, la fine desquamation induite à la surface de la peau s'accompagne d'une augmentation de la production de cellules sébacées épidermiques moins cohésives qui, par conséquent, s'écoulent des follicules plus rapidement. Ces phénomènes ont pour effet, dans un premier temps, d'expulser les masses épaissies de débris cellulaires d'origine sébacée (les comédons) et, dans un deuxième temps, de prévenir leur récurrence. D'un point de vue histopathologique, l'acné survient quand des follicules sébacés sont surchargés de cellules cornées étroitement entassées et se distendent, ce qui perturbe l'épithélium folliculaire. On a postulé que la trétinoïne inhibe la synthèse ou la qualité de la substance qui retient les cellules cornées dans les follicules sébacés.

B. ÉRYTHROMYCINE

L'érythromycine exerce son action antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomique 50S des bactéries sensibles et en freinant la synthèse des protéines. L'érythromycine est habituellement bactériostatique, mais elle peut aussi avoir un effet bactéricide à des concentrations élevées ou contre des micro-organismes qui y sont très sensibles.

Le mode d'action exact de l'érythromycine dans le traitement de l'acné n'a pas été établi.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] sont indiqués pour le traitement de l'acné vulgaire, surtout quand les comédons, les papules et les pustules sont prédominants. STIEVAMYCIN[®] n'est pas indiqué pour le traitement des kystes et nodules. Son emploi n'est pas non plus indiqué en présence d'acné de grade IV.

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité des gels topiques STIEVAMYCIN® chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies.

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité des gels topiques STIEVAMYCIN® chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Les gels topiques STIEVAMYCIN® sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux rétinoïdes, à l'érythromycine ou à tout autre ingrédient de la préparation.

MISES EN GARDE

LES GELS TOPIQUES STIEVAMYCIN® SONT DESTINÉS À UN USAGE EXTERNE SEULEMENT ET NE DOIVENT PAS ENTRER EN CONTACT AVEC LA PEAU ABRASÉE, LES LÈVRES, LES YEUX, LE NEZ, LA BOUCHE OU TOUTE AUTRE MUQUEUSE EN RAISON DE LEUR EFFET IRRITANT. EN CAS DE CONTACT ACCIDENTEL AVEC LES YEUX OCCASIONNANT UNE SENSATION DE SENSIBILITÉ OU UNE IRRITATION CHIMIQUE, LE PATIENT DOIT INTERROMPRE LE TRAITEMENT, SE RINCER LES YEUX ABONDAMMENT AVEC DE L'EAU ET CONSULTER UN OPHTALMOLOGISTE.

Ne pas appliquer sur les paupières ni sur la peau du coin des yeux et les commissures des lèvres. Éviter aussi les ailes du nez, les plis cutanés et le sillon labio-nasal (s'il est nécessaire de traiter ces régions, appliquer le gel très parcimonieusement).

L'emploi topique peut provoquer un érythème local sévère et une desquamation au site d'application. Si le degré d'irritation locale le justifie, on doit conseiller au patient d'appliquer le médicament moins souvent ou d'interrompre le traitement temporairement ou pour de bon.

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent un médicament possédant des propriétés photosensibilisantes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On a rapporté que la trétinoïne topique entraîne une irritation sévère sur la peau eczémateuse; la plus grande prudence s'impose donc chez les patients atteints d'eczéma.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de l'érythromycine et/ou de la trétinoïne topiques sur la fertilité chez l'humain.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes

Érythromycine-trétinoïne

Le gel d'érythromycine-trétinoïne topique ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Le gel d'érythromycine-trétinoïne topique n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer sauf si elles utilisent adéquatement une méthode de contraception efficace.

Trétinoïne

Dans le cadre d'études d'observation menées auprès de groupes de tailles diverses totalisant 1535 femmes qui ont vraisemblablement été exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de leur grossesse, on n'a observé aucune augmentation du taux d'anomalies congénitales, notamment des taux d'embryopathies causées par l'acide rétinoïque ou de défauts structurels majeurs.

Des cas d'anomalie congénitale en relation temporelle avec l'utilisation clinique de la trétinoïne topique pendant la grossesse ont été signalés, notamment des cas d'holoprosencéphalie, une malformation congénitale rare.

Il est connu que les rétinoïdes administrés par voie orale sont des agents tératogènes associés à une fréquence élevée de malformations congénitales sévères; ces agents sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Dans des études génotoxicologiques non cliniques évaluant des rétinoïdes topiques, on a observé des signes d'effets nocifs sur le développement à des doses au moins 80 fois supérieures à la dose clinique prévue.

L'ampleur du risque associé à l'utilisation de la trétinoïne topique pour l'embryon/le fœtus n'a pas été établie avec certitude. Lorsque la trétinoïne topique est utilisée de façon conforme aux renseignements thérapeutiques, l'absorption générale est de l'ordre d'environ 1 à 6 %. Malgré que l'absorption générale de la trétinoïne topique soit faible, on ne peut exclure la possibilité d'une exposition générale accrue en raison d'autres facteurs comme la dose appliquée, l'intégrité de la barrière cutanée, l'utilisation concomitante d'autres produits, l'hypervitaminose A, de même que l'apport alimentaire en vitamine A et/ou en provitamine A (bêta-carotène) ou leur ingestion sous forme de suppléments.

Érythromycine

L'innocuité de l'érythromycine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les données sur l'utilisation de l'érythromycine topique pendant la grossesse sont limitées. Après une application topique, l'exposition générale à l'érythromycine est très limitée. L'érythromycine traverse la barrière placentaire.

Femmes qui allaitent

- L'utilisation du gel d'érythromycine-trétinoïne topique durant l'allaitement n'a pas fait l'objet d'études.
- On ignore si la trétinoïne est excrétée dans le lait humain après une application topique.
- L'érythromycine est excrétée dans le lait humain après une administration par voie orale ou parentérale.

On ne peut exclure l'existence d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons. On doit donc décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou au traitement en s'appesantissant les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits escomptés du médicament pour la mère.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation des gels topiques STIEVAMYCIN[®] n'est pas recommandée chez ces patients.

PRÉCAUTIONS

Généralités

La trétinoïne a des propriétés irritantes, augmente la sensibilité aux rayons ultraviolets, est sensible à l'oxydation et est photolabile.

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont :

- des antécédents de réactions locales d'intolérance, de photoallergie ou d'hypersensibilité locale;
- des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau;
- une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné;
- une peau sensible ou le teint clair.

Peau

En raison de la nature irritante de la trétinoïne, la prudence est de rigueur lors de l'application sur une région où la peau est sensible, comme le cou, ou chez les patients qui présentent une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné.

Chez certaines personnes ayant une peau sensible, en particulier celles qui ont le teint clair, l'exposition à un gel topique STIEVAMYCIN[®] peut rendre la peau excessivement rouge, œdémateuse, cloquée ou croûtée.

Si le patient présente une irritation cutanée (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort) ou des effets indésirables attribuables à un autre antiacnéïque ou traitement pouvant provoquer une irritation, on doit soigner ces symptômes avant d'amorcer le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN[®].

On doit aviser le patient que l'application d'une quantité excessive n'améliore pas l'efficacité du médicament, mais peut augmenter le risque d'irritation sévère de la peau. En cas d'irritation sévère, interrompre le traitement pour permettre à la peau de guérir et réévaluer le schéma posologique avec le patient.

Résistance et résistance croisée

Résistance

L'emploi de préparations contenant des antibiotiques peut être associé à une prolifération de *Propionibacterium acnes* et d'autres bactéries antibiorésistantes (p. ex., *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*) pouvant se traduire par une faible réponse au traitement ou une aggravation de l'acné.

Résistance croisée

Une résistance croisée entre l'érythromycine et des antibiotiques de type macrolide peut se produire. Dans un tel cas, on doit interrompre le traitement et prendre les mesures qui s'imposent. De rares cas de résistance croisée entre l'érythromycine et la clindamycine ont été signalés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD)

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée suivant l'utilisation de nombreux agents antibactériens. La MACD varie en gravité, allant de la diarrhée légère à la colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon subséquemment à l'administration de tout antibactérien. Il semble que la MACD survient dans les deux mois suivant l'administration d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la MACD. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères.

Facteurs environnementaux

Étant donné que la trétinoïne peut rendre la peau plus sensible aux rayons ultraviolets, on doit éviter ou limiter le plus possible l'exposition au soleil et aux lampes solaires pendant le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN[®].

Si une forte exposition solaire ne peut être évitée (p. ex., patients considérablement exposés au soleil en raison de leur travail), il est recommandé d'utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS d'au moins 15, de l'appliquer régulièrement et de porter des vêtements pour protéger les zones traitées.

Compte tenu du potentiel de photosensibilisation, ce qui augmenterait le risque d'érythème solaire, les gels topiques STIEVAMYCIN[®] doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.

Tout érythème solaire doit être guéri avant le début du traitement par un gel topique STIEVAMYCIN®. En cas de coup de soleil pendant le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN®, il est conseillé d'interrompre le traitement jusqu'à la guérison de l'érythème sévère et l'arrêt de la desquamation.

Les conditions climatiques extrêmes, telles le froid ou le vent intense, peuvent être plus irritantes pour les patients qui utilisent un produit contenant de la trétinoïne.

Inflammabilité

Les gels topiques STIEVAMYCIN® étant inflammables, le patient doit éviter de fumer et se tenir loin de toute flamme nue pendant et tout de suite après l'application.

Cancérogénicité et mutagenèse

Les gels topiques STIEVAMYCIN® n'ont fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Trétinoïne

Des études de cancérogénicité menées chez des souris sans poils portent à croire que l'exposition concomitante de la peau à l'isotrétinoïne, un isomère de la trétinoïne, peut augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets (voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse).

Érythromycine

Le traitement par l'érythromycine base n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité (voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La clindamycine et l'érythromycine sont des antagonistes *in vitro*.

L'utilisation concomitante d'un agent oxydant, comme le peroxyde de benzoyle, est à éviter car elle peut réduire l'efficacité de la trétinoïne topique. Si un traitement d'association est nécessaire, les produits doivent être appliqués à des moments différents de la journée (p. ex., un le matin et l'autre le soir).

Augmentation de la photosensibilité

Les médicaments ayant un effet photosensibilisant (p. ex., diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfamides) doivent être utilisés avec prudence avec un gel topique STIEVAMYCIN® en raison de la possibilité d'augmentation de la photosensibilité.

Irritation cumulative

Si l'on veut utiliser d'autres antiacnéïques ou médicaments topiques pendant le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN®, la prudence est de rigueur en raison de la possibilité d'effets irritants cumulatifs. On doit être particulièrement prudent si une préparation contenant un agent desquamant (par exemple : soufre, résorcinol ou acide salicylique) est utilisée en même temps qu'un gel topique STIEVAMYCIN®. En cas d'irritation ou de dermatite (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), réduire la fréquence des applications ou interrompre le traitement temporairement jusqu'à ce que l'irritation ait disparu, puis reprendre le traitement habituel. Mettre fin au traitement si l'irritation persiste.

Après l'une des interventions cutanées suivantes, laisser à la peau le temps de se rétablir avant d'amorcer le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN[®] : dépilation, traitement capillaire chimique, exfoliation chimique, dermabrasion ou remodelage au laser.

Les produits cosmétiques qui ont un effet très desséchant, comme les produits ayant une forte concentration d'alcool et les astringents, ou qui peuvent provoquer une irritation (agents abrasifs, produits contenant des épices ou de la chaux, etc.) doivent être utilisés avec prudence en raison de la possibilité d'effets irritants cumulatifs.

Le patient peut utiliser des produits cosmétiques non comédogènes, hypoallergéniques et sans huiles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été très fréquents (≥ 10 % des sujets) au cours d'un essai clinique évaluant un gel d'érythromycine-trétinoïne topique (voir PHARMACOLOGIE).

Troubles cutanés et sous-cutanés : sensation de brûlure, exfoliation, érythème, prurit.

Jusqu'à présent, tous les effets cliniques indésirables de la trétinoïne se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement. Dans bon nombre de cas, la reprise du traitement par la trétinoïne n'a pas provoqué de nouveau le même effet indésirable.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation des gels topiques STIEVAMYCIN® :

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée.

Troubles cutanés et sous-cutanés : sécheresse de la peau, réaction de photosensibilité, éruption cutanée, atrophie cutanée, hyperpigmentation cutanée, irritation cutanée.

Troubles généraux et au point d'application : Douleur au point d'application, œdème du visage.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>

L'application topique d'une quantité excessive de médicament peut entraîner des rougeurs marquées, une desquamation et une sensation d'inconfort. En cas d'irritation sévère, interrompre le traitement et prendre des mesures adéquates pour soigner les symptômes.

Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien. L'ingestion orale accidentelle d'un gel topique STIEVAMYCIN® peut occasionner les mêmes effets indésirables que l'ingestion orale de vitamine A en quantité excessive, notamment la tératogénèse chez les femmes en

âge de procréer. Par conséquent, si une femme en âge de procréer ingère ce médicament accidentellement, on doit procéder à un test de grossesse.

L'ingestion orale de doses d'érythromycine supérieures à 2 g par jour peut provoquer une gêne abdominale, des nausées ou la diarrhée. L'ingestion orale accidentelle d'un gel topique STIEVAMYCIN[®] pourrait provoquer les mêmes effets gastro-intestinaux que ceux observés après l'administration d'érythromycine par voie orale (c.-à-d. gêne abdominale, crampes, diarrhée ou vomissements). Il n'y a pas de traitement précis.

La préparation renferme une quantité non négligeable d'éthanol. En cas de surdosage, on doit envisager la possibilité d'une absorption générale de cet ingrédient.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les gels STIEVAMYCIN[®] sont destinés uniquement à un usage topique.

Posologie recommandée et modification posologique

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] doivent être appliqués sur la zone affectée une fois par jour, de préférence au coucher.

Bien qu'on puisse constater des résultats après 2 ou 3 semaines de traitement, il peut s'écouler de 8 à 10 semaines avant d'obtenir des résultats optimaux. Après avoir obtenu une amélioration satisfaisante des lésions acnéiques, des applications moins fréquentes peuvent suffire pour le traitement d'entretien; on n'a toutefois pas effectué d'études permettant de déterminer la dose d'entretien.

L'application d'une quantité excessive n'améliore pas l'efficacité du médicament, mais peut augmenter le risque d'irritation sévère de la peau.

La concentration doit être choisie et ajustée selon la tolérance du patient.

En cas de réaction inflammatoire locale sévère, cesser le traitement.

En cas d'exacerbation apparente des lésions acnéiques durant les premières semaines de traitement, on peut réduire la fréquence des applications ou utiliser un gel topique STIEVAMYCIN® moins concentré.

En cas d'irritation cutanée excessive (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), il convient de réduire la fréquence des applications (p. ex., appliquer le produit tous les deux jours), d'utiliser une moins forte concentration du produit, s'il y a lieu, ou d'interrompre le traitement temporairement. L'efficacité d'une fréquence d'application inférieure à une fois par jour n'a toutefois pas été établie. Reprendre la fréquence d'application habituelle une fois l'irritation disparue. Mettre fin au traitement si l'irritation persiste.

Administration

La zone traitée (pas seulement les lésions cliniques) doit être préalablement bien nettoyée avec un savon doux et séchée; appliquer le gel en frottant délicatement du bout des doigts. Se laver les mains avant et après l'application. L'application peut provoquer une sensation passagère de chaleur ou des picotements. Le patient peut aussi utiliser un hydratant au besoin.

Ne pas appliquer les gels topiques STIEVAMYCIN® sur les paupières ni sur la peau du coin des yeux et les commissures des lèvres. Éviter aussi les ailes du nez, les plis de la peau et le sillon labio-nasal. S'il est nécessaire de traiter ces régions, appliquer le produit très parcimonieusement. La prudence est de rigueur lors de l'application sur une région où la peau est sensible, comme le cou, ou chez les patients qui présentent une affection cutanée inflammatoire en plus de l'acné (voir MISES EN GARDE).

Un patient traité par un gel topique STIEVAMYCIN[®] peut continuer à utiliser des produits cosmétiques non comédogènes à base d'eau, hypoallergéniques et sans huiles. On doit lui conseiller d'attendre, après l'application de STIEVAMYCIN[®], que sa peau soit bien sèche avant d'appliquer un cosmétique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Oubli d'une dose

Expliquer au patient que s'il oublie une dose de gel topique STIEVAMYCIN[®], il ne doit pas appliquer une double dose pour compenser cet oubli; il doit simplement appliquer la dose suivante selon l'horaire habituel.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

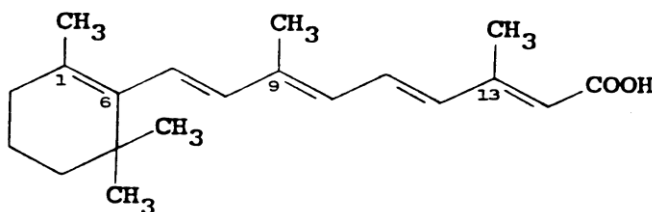
SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

A. TRÉTINOÏNE

Dénominations communes : Trétinoïne, acide rétinoïque, acide de vitamine A.

Dénomination chimique : Acide diméthyl-3,7 (triméthyl-2,6,6 cyclohexène-1 yl-1)-9 nonatétraénoïque-2,4,6,8

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₈O₂

Poids moléculaire : 300,44

Description : La trétinoïne a l'aspect d'une poudre cristalline jaune à orange pâle.

Solubilité : Insoluble dans l'eau
Légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme

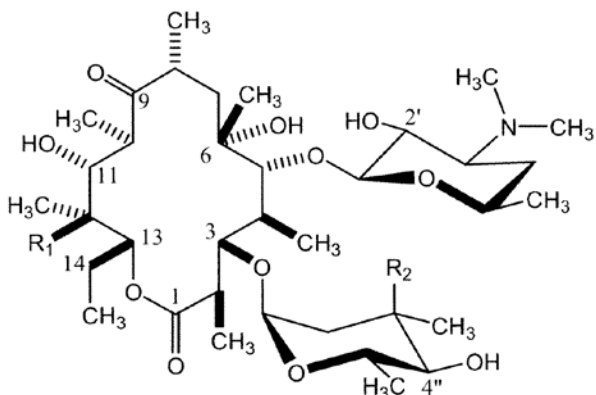
Point de fusion : 180 à 182 °C

B. ÉRYTHROMYCINE

Dénomination commune : Érythromycine

Dénomination chimique : (3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)-4-[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridéoxy-3(diméthylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione

Formule développée :



Érythromycine	R ₁	R ₂
A	OH	OCH ₃
B	H	OCH ₃
C	OH	OH

L'érythromycine est composée principalement d'érythromycine A, bien que l'érythromycine B et l'érythromycine C soient aussi présentes, chaque composante possédant une activité antibactérienne.

	Érythromycine A	Érythromycine B	Érythromycine C
<u>Formule moléculaire :</u>	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₂	C ₃₆ H ₆₅ NO ₁₃
<u>Poids moléculaire :</u>	733,94	717,95	719,91

Description : L'érythromycine a l'aspect d'une poudre ou de cristaux blancs à jaunâtres.

Solubilité : Soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Légèrement soluble dans l'eau.

pKa : 8,8

Point de fusion : 133 à 138 °C

pH : Entre 8,0 et 10,5 sous forme de solution aqueuse saturée.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Composition : STIEVAMYCIN® MILD renferme de la trétinoïne USP à 0,01 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé

contenant de l'alcool éthylique, de l'hydroxypropyl cellulose et du butylhydroxytoluène comme ingrédients non médicinaux.

STIEVAMYCIN[®] REGULAR renferme de la trétinoïne USP à 0,025 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé contenant de l'alcool éthylique, de l'hydroxypropyl cellulose et du butylhydroxytoluène comme ingrédients non médicinaux.

STIEVAMYCIN[®] FORTE renferme de la trétinoïne USP à 0,05 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé contenant de l'alcool éthylique, de l'hydroxypropyl cellulose et du butylhydroxytoluène comme ingrédients non médicinaux.

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Conserver les gels topiques STIEVAMYCIN[®] entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Bien fermer le bouchon entre les utilisations.

PRÉSENTATION

STIEVAMYCIN[®] MILD : Tubes de 45 g. Chaque tube renferme de la trétinoïne USP à 0,01 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé.

STIEVAMYCIN[®] REGULAR : Tubes de 45 g. Chaque tube renferme de la trétinoïne USP à 0,025 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé.

STIEVAMYCIN® FORTE : Tubes de 45 g. Chaque tube renferme de la trétinoïne USP à 0,05 % p/p et de l'érythromycine USP à 4 % p/p dans un gel alcoolisé.

MICROBIOLOGIE

L'érythromycine est un antibiotique de type macrolide qui inhibe la synthèse des protéines dans les micro-organismes sensibles en se liant de façon réversible à la sous-unité ribosomique 50S; par conséquent, elle inhibe la translocation de l' aminoacyl ARNt de même que la synthèse des polypeptides.

Il est reconnu que l'érythromycine topique inhibe la croissance *in vitro* de *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium acnes*), un organisme anaérobie que l'on trouve dans les glandes sébacées et les follicules.

Sensibilité *in vitro* de 125 souches
de *Propionibacterium acnes* à l'érythromycine⁶

% cumulatif des souches inhibées à la CMI* (mg/L)											
0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,50	1,0	2	4	8	16
2	4	18	57	70	74	75	78	78	78	79	100

* CMI = concentration minimale inhibitrice

L'application topique d'érythromycine freine les bactéries *Propionibacterium acnes* qui résident dans les follicules sébacés, ce qui réduit la lipolyse (hydrolyse des triglycérides en acides gras) dont la médiation est assurée par *P. acnes* et, par conséquent, diminue la formation d'acides gras. On croit qu'il s'agit de l'un des facteurs expliquant son efficacité pour réduire le nombre de lésions acnéiques.

Résistance et résistance croisée

Une résistance bactérienne à l'érythromycine peut survenir pendant le traitement par un gel topique STIEVAMYCIN[®].

L'utilisation ininterrompue d'érythromycine pendant plus de 8 à 12 semaines peut augmenter le risque de développement de bactéries *P. acnes* résistantes à l'érythromycine.

Une résistance croisée peut se produire à la suite de mutations ponctuelles dans les gènes codant pour l'ARN ribosomique 23S. En raison de ces mutations ponctuelles, la plupart des souches de *P. acnes* qui sont résistantes à l'érythromycine peuvent également être résistantes à la clindamycine. Des études révèlent que les phénotypes de résistance croisée sont moins fréquents avec les macrolides, les lincosamides et les streptogramines de type B.

En contexte d'utilisation clinique de l'érythromycine, des souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine ont été récupérées. On a rapporté que ces souches se développent chez environ 20 % des sujets. Les micro-organismes résistants récupérés étaient également résistants à la clindamycine.

PHARMACOLOGIE

La trétinoïne est un métabolite connu de la vitamine A. Elle semble former des produits d'oxydation inactifs qui sont excrétés dans l'urine ainsi que des produits glucuroconjugués excrétés dans les selles.

L'absorption cutanée de l'acide rétinoïque a été étudiée chez l'humain en appliquant 3 g d'une crème d'acide rétinoïque à 0,1 % marquée au carbone 14 sur 200 cm² de peau. Après l'administration, la radioactivité a été détectée dans des échantillons de sang, d'urine et de selles, de même que sur les pansements occlusifs recouvrant la peau.

Chez les sujets préalablement traités avec un produit non marqué, de légères augmentations de la radioactivité sanguine ont été observées 8 heures après l'application du produit marqué. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable, on n'a observé aucune augmentation significative de la radioactivité.

Selon les analyses de l'urine récupérée chez les sujets n'ayant pas reçu de traitement préalable, le taux d'excrétion urinaire de la dose appliquée variait de 1,24 à 2,60 % (moyenne : 1,82 %). L'excrétion urinaire moyenne chez les sujets préalablement traités était de 4,45 %. Une fraction entre 0,3 et 2,89 % (moyenne : 1,58 %) du produit a été recouvrée dans les selles des sujets préalablement traités. La matière radioactive extraite des pansements occlusifs représentait entre 73 et 96 % (moyenne : 85,9 %) de la dose appliquée.

Dans une autre étude, 2 et 4 heures après l'application de trétinoïne radiomarquée sur de la peau normale chez l'humain, une quantité infime de trétinoïne a été détectée dans la couche cornée de l'épiderme et dans les glandes sébacées, mais des taux considérablement plus élevés ont été observés dans les follicules pileux et les glandes apocrines. Après 24 heures, aucune pénétration de la matière radioactive n'a été détectée au-delà de la couche de Malpighi de l'épiderme. Lors d'une étude de courte durée, une évaluation clinique du potentiel de photosensibilisation a montré que la trétinoïne ne possède pas de propriétés phototoxiques.

Dans le cadre d'une étude à double-insu⁷, les gels topiques STIEVAMYCIN[®] ont été comparés à Stieva-A (trétinoïne à 0,025 %) chez 56 patients (21 hommes et 35 femmes de 14 à 35 ans). La réduction des lésions inflammatoires a été plus rapide chez les sujets traités par STIEVAMYCIN[®] ($n = 31$) que chez ceux traités par Stieva-A ($n = 25$) à partir de la 3^e semaine de traitement, et cet effet s'est maintenu jusqu'à la 6^e semaine. Les effets indésirables, en particulier la sensation de brûlure ($p < 0,05$ à la 3^e semaine), l'érythème et la desquamation, ont été moins fréquents chez les sujets traités par STIEVAMYCIN[®].

Des doses de trétinoïne relativement élevées administrées par voie générale ont produit des modifications mineures au niveau de l'appareil circulatoire chez le chat. À des doses de 100 mg/kg, on a observé une réduction de la perfusion dans les membres arrière, mais aucun effet sur la tension artérielle ou sur la respiration. À des doses de 250 mg/kg, une faible baisse de la tension artérielle et de légères augmentations du pouls et de la circulation dans les membres arrière étaient perceptibles. À des doses encore plus élevées (1 000 mg/kg), une augmentation prononcée de la tension artérielle et une respiration irrégulière ont été observées; un arrêt cardiaque est survenu 15 minutes plus tard.

La trétinoïne administrée par voie orale ou intrapéritonéale a exercé un effet thérapeutique sur des papillomes et carcinomes cutanés provoqués chimiquement chez la souris. Le degré de régression des papillomes semblait proportionnel à la dose et à la durée du traitement. On a également démontré que la trétinoïne a un effet prophylactique non seulement sur l'induction des papillomes mais aussi sur le développement de carcinomes chez la souris. On a observé, toujours chez la souris, que la trétinoïne appliquée sur des plaies dermatologiques provoquées de façon expérimentale stimulait la guérison des lésions.

L'effet de la trétinoïne sur la survie des greffes de peau a été étudié chez la souris. On croit que la trétinoïne rend les homogreffes plus sensibles au phénomène de rejet immunologique.

La trétinoïne a été administrée à des rats par voie orale dans le cadre de plusieurs études. Il appert que la quantité de trétinoïne libre détectée dans la bile a été faible, voire nulle. Le rétinoyole bêta-glucuroné semble être le seul métabolite naturel dans la bile du rat. Le produit glucuroné subit des réactions de transestérification ou de déshydratation qui engendrent la formation de tous les rétinoates trans ou cis-méthyliques et de rétinoyole bêta-glucuro-g-lactone, respectivement. Le rétinoyole bêta-glucuroné a également été détecté dans le foie et l'intestin⁸.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

A. TRÉTINOÏNE

DL ₅₀ (mg/kg*)				
	Trétinoïne pure		Crème à 0,1 % et 0,3 %	Solution à 0,05 %
Espèce	Voie orale	Voie intra- péritonéale	Voie orale	Voie orale
Souris	2 580	791	> 40 (0,1 %) > 60 (0,3 %)	9,5 ± 0
Rats nouveaux-nés	225 ± 14	-	-	-
Rats	1 995	786	> 60 (0,3 %)	13 ± 1
Lapins	-	-	> 60 (0,3 %)	> 5

* Ingrédient actif

Chez des animaux traités à l'aide de la solution à 0,05 %, on a observé les effets suivants : diminution de l'activité motrice, hypnose, salivation et vasodilatation. La trétinoïne pure en suspension dans la gomme arabique à 5 % a produit les effets suivants chez la souris et le rat : sédation, dépression respiratoire, diarrhée et alopecie. Des rats nouveaux-nés recevant la substance pure ont présenté une cyanose et un arrêt de croissance prématuré. Dans une étude de tolérance menée chez le chien, la trétinoïne pure administrée par voie orale à raison de 320 mg/kg a été tolérée. Une dose orale unique de 10 mL/kg de trétinoïne sous forme de crème (0,3 %) a provoqué des vomissements et une élévation des taux de SGOT et de SGPT.

Dans une autre étude de tolérance réalisée chez le chien, la trétinoïne administrée à raison de 2 mL/kg sous forme de solution a provoqué des vomissements, et l'un des chiens a présenté une augmentation du rapport leucocytes polymorphonucléaires-lymphocytes.

B. ÉRYTHROMYCINE

DL ₅₀ (mg/kg)		
VOIE	SOURIS	RATS
Intraveineuse	426	209
Intramusculaire	394	--
Orale	3 112	9 227

Toxicité subaiguë

A. TRÉTINOÏNE

La trétinoïne a été administrée à des rats par voie orale à des doses de 0,78, 1,56, 3,12, 6,25 et 12,5 mg/kg par jour pendant 11 jours. Tous les animaux recevant la dose la plus élevée ont péri en l'espace de 5 jours, et tous les animaux recevant la dose la plus faible ont survécu; un animal est mort dans chacun des 3 autres groupes. Des cas d'irritation intestinale et de diarrhée ont été notés. Des fractures osseuses ont également été observées chez plusieurs animaux.

Lors d'une étude de 4 semaines menée chez le rat (doses orales de 2,5, 5, 10 et 20 mg/kg de trétinoïne par jour), on a noté un faible gain pondéral chez les animaux recevant des doses de 20 mg/kg. Aucune fracture osseuse n'a été observée pendant cette étude.

Dans le cadre d'une étude subséquente de 9 semaines menée chez le rat, la trétinoïne administrée par voie orale à raison de 1,56 et 3,12 mg/kg par jour n'a entraîné la mort d'aucun animal. On a observé un léger gain de poids chez les femelles et une légère perte de poids chez les mâles. Quatre groupes de rats ont reçu la trétinoïne par voie

topique : des quantités de crème de trétinoïne à 0,3 % correspondant à des doses de 0, 1,5, 3 et 6 mg/kg/jour ont été appliquées 5 jours par semaine pendant 13 semaines. La consommation alimentaire et le gain de poids ont été légèrement moindres dans le groupe recevant la dose élevée. Des lésions cutanées accompagnées d'irritation et d'inflammation ont été notées et semblaient dépendre de la dose. Des élévations de la numération leucocytaire et du nombre de leucocytes polymorphonucléaires ont été observées dans tous les groupes de traitement. À l'exception d'une tumeur mammaire de 3 mm chez un animal du groupe témoin, aucun changement n'a été observé à l'examen macroscopique lors des autopsies. L'examen microscopique de la peau a révélé la présence d'ulcérations focales et de modifications inflammatoires importantes chez les animaux ayant reçu les doses forte et moyenne.

Dans une autre étude d'une durée de 13 semaines réalisée chez le rat, la trétinoïne administrée dans la nourriture à raison de 6 mg/kg par jour, 7 jours par semaine, a été bien tolérée mais les paramètres suivants ont tous diminué : gain pondéral, nombre de globules rouges, valeurs d'hématocrite, concentration d'hémoglobine et protéines sériques.

Par contre, on a noté des élévations marquées de la phosphatase alcaline plasmatique. L'examen histologique a révélé une hyperplasie des éléments hématopoïétiques, une augmentation du nombre et de la taille des cellules Kupffer du foie, des modifications hydropiques du protoplasme des cellules hépatiques, un nombre accru de cellules spumeuses et d'éléments lymphatiques dans les poumons, un amincissement de l'épiderme et une prolifération autour des follicules pileux.

Dans le cadre d'une étude de 13 semaines chez le chien, la trétinoïne a été administrée par voie orale à 4 groupes de chiens à raison de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour respectivement, 7 jours par semaine. Aucun chien n'est mort dans l'un ou l'autre des groupes. L'un des chiens recevant la dose la plus forte a perdu environ 25 % de son poids initial. Des cas d'eczéma, de diarrhée et de prolifération de l'épiderme acanthosique ont également été notés dans les groupes recevant des doses de 10 et 30 mg/kg. De faibles nombres de globules rouges, concentrations d'hémoglobine et valeurs d'hématocrite ont été notés dans le groupe recevant des doses de 30 mg/kg.

Dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées, on a observé des variations des fractions d'albumine et de gammaglobuline ainsi que des augmentations de la vitesse de sédimentation sanguine. On a également noté l'absence de spermatogenèse et une atrophie de l'épithélium tubulaire; une hyperplasie des éléments hématopoïétiques dans la moelle osseuse est survenue chez les animaux recevant la dose la plus élevée.

B. ÉRYTHROMYCINE

Le traitement à base d'érythromycine a fait l'objet d'une étude de toxicité chronique chez le chien et le rat. Les chiens ont reçu des doses d'au plus 100 mg/kg/jour pendant une période pouvant atteindre 90 semaines. Les rats ont reçu des doses d'au plus 4 g/kg/jour pendant une période pouvant atteindre 85 semaines. D'après les signes et symptômes cliniques, les courbes de poids, les valeurs de laboratoire et les examens micro- et macroscopiques, il n'y a aucune preuve de toxicité attribuable au médicament chez le chien et le rat aux doses indiquées.

Applications topiques

A. TRÉTINOÏNE

Des études d'irritation oculaire et cutanée ont été menées chez le lapin avec la crème de trétinoïne à des concentrations allant de 0,01 % à 0,5 %. Lors du test d'irritation oculaire, un léger rougissement de la conjonctive est survenu. L'application sur de la peau abrasée et de la peau intacte a provoqué un œdème très léger ainsi qu'un érythème bien défini ou modéré.

Dans le cadre d'études d'irritation subséquentes chez le lapin, on a comparé la trétinoïne, une crème à 0,3 % et une crème placebo. Le même degré d'irritation a été observé dans les 3 groupes. La trétinoïne a entraîné un léger érythème, tandis que la crème et le placebo ont provoqué un érythème bien défini et un œdème léger sur la peau des lapins.

Dans une autre étude, la solution de trétinoïne à 0,05 % et un placebo ont été évalués chez le lapin. Il a semblé y avoir un très léger rougissement de la conjonctive et un très léger écoulement tant avec le placebo qu'avec la solution testée. Le placebo et la solution testée ont été considérés non irritants pour la peau.

B. ÉRYTHROMYCINE

Lors d'études d'irritation réalisées chez le lapin, l'application topique d'érythromycine à 2 % dans de l'alcool éthylique a produit un œdème et un érythème cutanés d'intensité minimale ou modérée tant sur la peau abrasée que sur la peau intacte.

TÉRATOLOGIE

A. TRÉTINOÏNE

Des souris femelles ont reçu de la trétinoïne par voie orale à des doses de 1, 3, 9, 17, 43, 86 et 130 mg/kg à partir du 9^e ou 10^e jour de gestation. Une légère augmentation de la fréquence des malformations squelettiques a été observée dans le groupe recevant de faibles doses (1 mg/kg). Les doses supérieures ou égales à 3 mg/kg ont produit un effet tératogène prononcé. Les malformations multiples au niveau de la tête (fente palatine, exencéphalie) ont été l'effet le plus souvent observé. Une légère augmentation du taux de résorption a été associée à la dose de 3 mg/kg. La dose de 9 mg/kg a entraîné la résorption de 50 % de tous les embryons implantés. Aux doses encore plus fortes, tous les embryons se sont résorbés.

Pendant une étude où la trétinoïne a été administrée par gavage à raison de 10 mg/kg/jour à 11 guenons gravides du 20^e au 45^e jour de gestation, plusieurs anomalies attribuables aux effets tératogènes ont été observés, notamment les suivantes : fente palatine, malformation auriculaire, ablépharie unilatérale (œil ouvert), cyphose, scoliose, doigts ou orteils manquants, et courbure importante du radius⁹. Une hémorragie vaginale a été souvent observée chez les mères. Des cas d'avortement ou de mort fœtale avec rétention intra-utérine (chez 6 des 11 mères) ont aussi été notés. Trois des fœtus étaient normaux, mais deux d'entre eux sont morts avant terme.

Dans l'une des études, aucun effet tératogène sur le fœtus n'a été observé après l'application topique quotidienne de vitamine A acide sur la peau de rates gravides pendant la deuxième phase (de 3) de gestation.

Les résultats des études de tératologie évaluant l'application topique chez le rat et le lapin ne sont pas concluants.

B. ÉRYTHROMYCINE

On n'a pas observé de signes de tératogénéicité ni d'autres effets délétères sur la reproduction chez des rates ayant reçu un produit à base d'érythromycine (doses représentant jusqu'à 0,25 % de la diète) avant et pendant la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au sevrage de deux portées successives.

CARCINOGENÈSE

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] n'ont fait l'objet d'aucune étude de cancérogénéicité.

A. TRÉTINOÏNE

Des études menées chez des souris sans poils portent à croire que l'exposition concomitante de la peau à l'isotrétinoïne, un isomère de la trétinoïne, peut augmenter le pouvoir oncogène des rayons ultraviolets.

B. ÉRYTHROMYCINE

Le traitement par l'érythromycine base n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénéicité.

Des études de cancérogénéicité réalisées chez la souris et le rat n'ont révélé aucun signe d'effets oncogènes après l'administration de stéarate d'érythromycine par ajout dans la nourriture.

RÉFÉRENCES

1. Vitamin A deficiency and xerophthalmia. World Health Organization Technical Report 1976; Series No. 590: 11-16.
2. Frost P, Weinstein GD. Topical administration of vitamin A for ichthyosiform dermatoses and psoriasis. *JAMA* 1969; 207: 1963-1968.
3. Kligman AM, Fulton FE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Derm* 1969; 99: 469-476.
4. Leyden JJ, Kligman AM. Acne vulgaris: New concepts in pathogenesis and treatment. *Drugs* 1976; 12: 292-300.
5. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, Cornell RC. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in Corynebacterium acnes. *J. Invest. Derm* 1979; 72: 187-190.
6. Leyden JJ, Kenneth MD, McGinley J, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8: 41-45.
7. DeLuca HF, Roberts AB. Pathways of retinoic acid and retinol metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 1969; 22: 945-952.
8. Fantel AG, Shepard TH, Newell LL, Moffett BC. Teratogenic effects of retinoic acid in monkeys. *Teratology* 1975; 11:17A.
9. Herold M, Cahn J, Gomont P. Toxicology of vitamin A acid. *Acta Dermato Venerol* 1975; 55:29-32.
10. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet* 1993; 341:1181-1182.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSTIEVAMYCIN® MILD
PrSTIEVAMYCIN® REGULAR
PrSTIEVAMYCIN® FORTE

Trétinoïne et érythromycine

Le présent dépliant, qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs, n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des gels topiques STIEVAMYCIN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les gels topiques STIEVAMYCIN® sont utilisés pour le traitement de l'acné. STIEVAMYCIN® n'est pas efficace dans la plupart des cas d'acné sévère.

Les gels topiques STIEVAMYCIN® ne doivent pas être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans ni chez les adultes âgés de plus de 65 ans.

Les effets de ce médicament :

Les gels topiques STIEVAMYCIN® semblent accélérer la croissance et le renouvellement des cellules de la peau et favoriser l'écoulement des débris cellulaires, comme les cellules cutanées mortes et les huiles, vers la surface en vue de l'élimination. Cette action aide à atténuer l'acné.

L'érythromycine accélère la réduction des lésions inflammatoires causées par l'acné et atténue la sensation de brûlure que la trétinoïne peut provoquer quand elle est employée seule.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas les gels topiques STIEVAMYCIN® si vous êtes allergique à la trétinoïne, aux rétinoïdes, à l'érythromycine ou à tout autre ingrédient des gels topiques STIEVAMYCIN® (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont).

Les ingrédients médicinaux sont :

Le gel topique STIEVAMYCIN® MILD renferme de la trétinoïne à 0,01 % p/p et de l'érythromycine à 4 % p/p.

Le gel topique STIEVAMYCIN® REGULAR renferme de la trétinoïne à 0,025 % p/p et de l'érythromycine à 4 % p/p.

Le gel topique STIEVAMYCIN® FORTE renferme de la trétinoïne à 0,05 % p/p et de l'érythromycine à 4 % p/p.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les gels topiques STIEVAMYCIN® contiennent du butylhydroxytoluène, de l'alcool éthylique et de l'hydroxypropyl cellulose.

La présentation :

Gel topique STIEVAMYCIN® contenant de la trétinoïne à 0,01 %, 0,025 % ou 0,05 % p/p et de l'érythromycine à 4 % p/p.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser un gel topique STIEVAMYCIN® si :

- vous utilisez actuellement ou êtes sur le point d'utiliser un autre médicament contre l'acné ou un médicament pour la peau;
- vous avez déjà eu une réaction à tout autre médicament contre l'acné ou médicament pour la peau;
- vous avez récemment pris ou appliqué sur votre peau d'autres médicaments qui contiennent de l'érythromycine ou de la clindamycine;
- vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous souffrez de toute autre maladie de la peau, comme l'eczéma, de maladie inflammatoire de la peau, de photoallergie, vous avez une peau sensible ou avez le teint clair;
- vous présentez une irritation cutanée persistante. On doit soigner cette irritation avant d'amorcer le traitement par le gel topique STIEVAMYCIN®;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La trétinoïne topique ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes car des anomalies congénitales rares ont été signalées en lien avec l'emploi de la trétinoïne topique. On ignore si ces anomalies étaient causées par la trétinoïne topique;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous ne pouvez éviter une exposition prolongée au soleil, p. ex. à cause de votre travail.

Si vous présentez des symptômes tels une diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, des crampes d'estomac, des douleurs abdominales ou une sensibilité abdominale, vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Dans un tel cas, cessez le traitement par le gel topique STIEVAMYCIN® et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Les gels topiques STIEVAMYCIN[®] sont destinés à un usage externe seulement. En cas de contact accidentel d'un gel topique STIEVAMYCIN[®] avec une zone de peau irritée, les yeux, la bouche ou les lèvres, rincez la zone affectée à grande eau sans tarder.

Évitez ou limitez le plus possible l'exposition aux rayons du soleil et aux lampes solaires, car les gels topiques STIEVAMYCIN[®] rendent la peau plus sensible aux effets nuisibles du soleil. Si l'exposition au soleil ne peut être évitée, utilisez un écran solaire à large spectre ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15; il est également recommandé de porter des vêtements pour protéger les zones traitées. Si vous avez un coup de soleil, laissez la peau guérir avant de commencer le traitement par STIEVAMYCIN[®]. En cas de coup de soleil pendant le traitement, cessez d'appliquer le gel topique STIEVAMYCIN[®] et contactez votre médecin.

Les conditions climatiques (froid ou vent) extrêmes peuvent irriter la peau.

Arrêtez le traitement et consultez votre médecin si l'irritation cutanée devient sévère (rougeur, sécheresse, démangeaisons, sensation de picotements ou de brûlure intenses) ou ne s'améliore pas.

INFLAMMABILITÉ : Ce produit est inflammable. Évitez de fumer et tenez-vous loin de toute flamme nue pendant et tout de suite après l'application d'un gel topique STIEVAMYCIN[®].

Si vous êtes une femme en âge de procréer, consultez votre médecin et demandez-lui des conseils en matière de contraception avant d'utiliser un gel topique STIEVAMYCIN[®]. Si vous êtes enceinte, cessez d'utiliser le gel topique STIEVAMYCIN[®] et consultez votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments, interventions esthétiques sur la peau ou produits cosmétiques peuvent modifier la façon dont les gels topiques STIEVAMYCIN[®] agissent ou accroître le risque d'effets secondaires.

En voici des exemples :

- les produits contenant de la clindamycine;
- d'autres médicaments contre l'acné ou médicaments pour la peau, y compris les agents desquamants (par exemple : soufre, résorcinol et acide salicylique). En cas d'irritation ou de dermatite (rougeurs, desquamation ou sensation d'inconfort), appliquez le gel topique STIEVAMYCIN[®] moins souvent ou interrompez le traitement

temporairement. Recommencez à utiliser le gel topique STIEVAMYCIN[®] une fois l'irritation disparue;

- les médicaments qui rendent la peau plus sensible à la lumière du soleil (par exemple : diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, phénothiazines, sulfamides);
- les médicaments qui renferment du peroxyde de benzoyle. S'il est nécessaire d'utiliser à la fois du peroxyde de benzoyle et STIEVAMYCIN[®], il faut veiller à appliquer les produits à des moments différents dans la journée (p. ex. l'un dans la matinée et l'autre dans la soirée);
- des interventions esthétiques cutanées comme la dépilation, les traitements chimiques des cheveux, l'exfoliation chimique, la dermabrasion ou le remodelage au laser. Après ces interventions, on doit laisser la peau récupérer avant d'entreprendre un traitement par STIEVAMYCIN[®];
- des produits cosmétiques ou de soins de la peau ayant un grand effet desséchant (p. ex. produits ayant une forte teneur en alcool, astringents, agents desséchants cutanés, lotions après-rasage) car ils peuvent irriter la peau. Il est préférable d'utiliser des produits cosmétiques à base d'eau seulement;
- des produits cosmétiques qui ont un effet potentiellement irritant (p. ex. agents abrasifs, produits contenant des épices ou de la chaux).

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance ainsi que les produits de naturopathie et de médecine douce.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les interactions médicamenteuses entre les gels topiques STIEVAMYCIN[®] et d'autres agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Appliquez le gel topique STIEVAMYCIN[®] sur la peau seulement.

Si votre médecin recommande (prescrit) un autre produit topique contre l'acné, ne l'appliquez pas au même moment de la journée que le gel topique STIEVAMYCIN[®].

Évitez d'appliquer le gel topique STIEVAMYCIN[®] sur

les régions de la peau présentant des problèmes comme l'eczéma, une inflammation sévère ou d'autres lésions ouvertes.

N'appliquez pas ce médicament sur les régions sensibles comme la peau irritée, les yeux, la bouche, les lèvres, de même que les ailes du nez, le coin des yeux, les commissures des lèvres et les muqueuses.

Comment appliquer la crème topique STIEVAMYCIN® :

1. Lavez-vous soigneusement les mains avant d'appliquer STIEVAMYCIN®.
2. Enlevez tout le maquillage.
3. Nettoyez doucement la région à traiter à l'eau tiède, avec un savon ou un nettoyant doux non irritant, puis séchez-la en tapotant.
4. Appliquez le gel topique STIEVAMYCIN® avec parcimonie et de façon uniforme une fois par jour, de préférence au coucher. Du bout des doigts, appliquez une quantité suffisante pour couvrir la région à traiter et faites pénétrer. Laissez la peau sécher complètement avant d'appliquer des produits cosmétiques, s'il y a lieu.
5. Lavez-vous soigneusement les mains après l'application du gel topique STIEVAMYCIN®.
6. Le matin, lavez-vous le visage avec un savon ou un nettoyant doux.

Au début du traitement, il se peut que se manifestent des rougeurs, une sensation de brûlure, une desquamation (peau qui pèle) ou peut-être une aggravation de l'acné pendant que votre peau s'adapte au médicament.

Votre médecin pourrait recommander un hydratant de jour si votre peau est particulièrement sèche.

Afin de réduire au minimum ces réactions, votre médecin pourrait commencer par vous prescrire le gel topique STIEVAMYCIN® le plus doux, pour ensuite augmenter la concentration graduellement afin de trouver le traitement qui, selon lui, convient le mieux à votre type de peau. Le médecin pourrait vous conseiller d'appliquer le gel topique STIEVAMYCIN® moins souvent qu'une fois par jour.

Puisque les gels topiques STIEVAMYCIN® agissent en profondeur, sous la surface de la peau, des applications régulières pendant plusieurs semaines sont nécessaires avant d'obtenir une amélioration notable, et il peut s'écouler de 8 à 10 semaines avant d'obtenir des résultats optimaux.

Utilisez toujours le gel topique STIEVAMYCIN® en suivant à la lettre les directives de votre médecin. Si

vous avez des doutes, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien.

Des applications en quantité excessive ou plus fréquentes n'aident pas à faire disparaître l'acné plus rapidement et peuvent irriter la peau.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Ce produit renferme une quantité non négligeable d'éthanol (alcool), un facteur à considérer en cas d'ingestion orale accidentelle.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose de gel topique STIEVAMYCIN®, appliquez simplement la dose suivante selon l'horaire habituel. N'appliquez pas une double dose pour compenser cet oubli.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, les gels topiques STIEVAMYCIN® peuvent entraîner des effets secondaires, mais ceux-ci ne se manifestent pas chez tous les patients.

Effets secondaires possibles : sensation de brûlure sur la peau, desquamation (peau qui pèle), rougeurs, démangeaisons, irritation, douleur abdominale, diarrhée, sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil, peau sèche, éruption cutanée, amincissement de la peau, décoloration de la peau, douleur au point d'application, enflure du visage.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler causée par une enflure soudaine de la gorge, du visage, des lèvres ou de la bouche; enflure soudaine des mains, des pieds et des chevilles; éruption cutanée (urticaire) avec démangeaisons			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si le gel topique STIEVAMYCIN® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Bien fermer le bouchon entre les utilisations. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Le gel topique STIEVAMYCIN® vous a été prescrit pour votre usage personnel. **Ne permettez à personne d'autre de l'utiliser.**

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

1. en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
2. par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
3. en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
 Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice de l'adresse 0701E
 Ottawa (ON) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.stiefel.ca> ou en communiquant avec le promoteur,
 GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 22 juillet 2014

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
 ®STIEVAMYCIN est une marque déposée appartenant à GlaxoSmithKline Inc.