

# **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

## **Lotion<sup>Pr</sup> CLOBEX<sup>MC</sup>**

**(lotion au propionate de clobétasol 0,05 %)**

**Lotion topique**

Corticostéroïde topique

Galderma Canada Inc.  
105, promenade Commerce Valley Ouest  
Suite 300  
Thornhill, Ontario  
L3T 7W3

Date de préparation : 26 juillet 2004

No de contrôle : 085305

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

## Lotion CLOBEX<sup>MC</sup>

(lotion au propionate de clobétasol 0,05 %)

Lotion topique

Classification pharmacologique

Corticostéroïde topique

Classification thérapeutique :

Traitement topique de dermatoses sensibles aux corticostéroïdes

### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Clobex (propionate de clobétasol) est un corticostéroïde topique à puissance très élevée. La lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) contient du propionate de clobétasol, un corticostéroïde synthétique fluoré pour usage dermatologique topique. Les corticostéroïdes appartiennent à une classe de stéroïdes essentiellement synthétiques, agissant localement comme agents anti-inflammatoires et antiprurigineux. Clobétasol, un analogue de la prednisolone, détient un taux élevé d'activité glucocorticostéroïde et un taux faible d'activité minéralo-corticostéroïde. Des études effectuées sur le propionate de clobétasol 0,05 % sous forme de lotion indiquent qu'il se situe parmi les produits à puissance très élevée comparativement à d'autres corticostéroïdes topiques.

#### Mécanisme de l'action

Tout comme les autres corticostéroïdes topiques, la lotion Clobex possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. En général, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des stéroïdes topiques n'est pas clairement défini. Toutefois, il semblerait que les corticostéroïdes agissent par l'induction de protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, appelées collectivement lipocortines. Certains ont avancé l'hypothèse selon laquelle ces protéines contrôlèrent la biosynthèse de médiateurs puissants d'inflammation tels que les prostaglandines ou les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A<sub>2</sub>.

#### Pharmacocinétique

L'étendue de l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques est déterminée par plusieurs facteurs incluant le véhicule, l'intégrité de la barrière épidermale et l'occlusion. Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par la peau normale intacte. L'inflammation et d'autres maladies de la peau peuvent augmenter l'absorption percutanée.

Il n'existe pas de données humaines quant à la distribution de corticostéroïdes dans les organes du corps suite à une application topique. Néanmoins, une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques sont acheminés par des voies pharmacocinétiques semblables à celles des corticostéroïdes administrés par voie générale. Par ailleurs, étant donné que les niveaux de circulation sont généralement en-dessous du seuil normal de détection, il s'avère nécessaire d'établir des critères d'évaluation pharmacodynamiques afin de pouvoir évaluer l'exposition systémique aux corticostéroïdes topiques. Ceux-ci sont principalement métabolisés dans le foie et excrétés ensuite par les reins. De plus, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

Des études sur les vasoconstricteurs ont démontré que la lotion Clobex se situe parmi les produits à puissance très élevée, comparativement à d'autres corticostéroïdes topiques.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

La lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) est un corticostéroïde à puissance très élevée pouvant causer la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

La lotion Clobex est recommandée pour le traitement topique de dermatoses sensibles aux corticostéroïdes lorsqu'une activité anti-inflammatoire ou antiprurigineuse est requise.

Le traitement doit se limiter à 2 semaines consécutives. Ne pas utiliser plus de 50 grammes (50 ml ou 1,75 oz liq.) de ce produit par semaine et ne pas appliquer sur plus de 10 % de la surface corporelle. Son utilisation est réservée aux personnes de 18 ans et plus.

Dans le cas du psoriasis en plaques de modéré à sévère, la lotion Clobex peut être utilisée pendant une période additionnelle de 2 semaines si la condition ne s'est pas suffisamment améliorée après les 2 premières semaines. L'emploi de ce produit sur une période prolongée ne devrait se faire que si les avantages potentiels l'emportent sur le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent utiliser la lotion Clobex que pour le minimum de temps prévu à un régime thérapeutique efficace.

## **CONTRE-INDICATIONS**

La lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) est contre-indiquée pour les patients hypersensibles au propionate de clobétasol, à d'autres corticostéroïdes ou à tout autre ingrédient de cette préparation.

L'usage de corticostéroïdes topiques est contre-indiqué en présence d'infections tuberculeuses, bactériennes ou fongiques non traitées de la peau, ou en présence de certaines maladies virales telles que l'herpès simplex, la varicelle et la vaccine.

## MISE EN GARDE

L'usage de ce produit par des personnes de moins de 18 ans est contre-indiqué.

Dans les cas de psoriasis en plaques de modéré à sévère, la lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) peut être utilisée sur 10 % ou moins de la surface corporelle pendant une période allant jusqu'à 4 semaines consécutives (l'emploi de ce produit pendant plus de 2 semaines ne devrait se faire que si les avantages potentiels l'emportent sur le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)).

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent utiliser la lotion Clobex que pendant le minimum de temps nécessaire à un régime thérapeutique efficace (voir PRÉCAUTIONS).

## PRÉCAUTIONS

### *Généralités*

Suite à une interruption du traitement, l'absorption systémique de corticostéroïdes topiques a causé une suppression surrénale réversible avec un potentiel d'insuffisance glucocorticostéroïde.

L'absorption par voie générale de corticostéroïdes lors du traitement peut également causer chez certains patients des manifestations du syndrome de Cushing, d'hyperglycémie ou de glycosurie.

Les conditions pouvant augmenter l'absorption systémique incluent l'application de stéroïdes plus puissants, l'application sur de grandes surfaces, l'utilisation prolongée et l'addition de pansements occlusifs. En conclusion, les patients qui appliquent un stéroïde topique sur une grande surface ou sur des surfaces sous occlusion doivent être évalués périodiquement afin de pouvoir dépister tout signe de suppression surrénale (voir Essais de laboratoire ci-dessous). En cas de suppression de la fonction surrénale, il faut soit interrompre l'administration du médicament, réduire la fréquence d'application ou substituer le médicament par un stéroïde moins puissant. En général, le rétablissement de la fonction de l'axe HHS est rapide suite à l'arrêt des corticostéroïdes topiques. Rarement, des signes et symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïde peuvent survenir, nécessitant une supplémentation de corticostéroïdes par voie générale. Pour de plus amples renseignements concernant la supplémentation systémique, consultez l'information posologique pour ces produits.

Il a été démontré dans le cadre de deux études cliniques sur des sujets adultes que l'administration de lotion Clobex à plus faibles doses testées, peut entraîner la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Au total, la fonction surrénale a été supprimée chez 8 des 10 patients évaluables souffrant de psoriasis en plaques de modéré à sévère, après 4 semaines de traitement avec la lotion Clobex (un traitement de plus de 4 semaines n'est pas recommandé pour les cas de psoriasis en plaques de modéré à sévère). Lors d'un examen de contrôle, la fonction surrénale d'un sujet sur deux n'était toujours pas redevenue normale après 8 jours.

Par ailleurs, la fonction surrénale de 5 patients évaluables sur 9 souffrant de dermite atopique modérée à sévère a été supprimée après 2 semaines de traitement avec la lotion Clobex (il n'est pas recommandé d'utiliser ce produit pendant plus de 2 semaines consécutives pour traiter les cas de dermite atopique modérée à sévère). Parmi les 3 patients ayant subi un examen de contrôle, la fonction surrénale d'un des sujets n'était toujours pas redevenue normale 7 jours après la fin du traitement. La proportion de sujets dont la fonction surrénale a été supprimée pourrait avoir été sous-estimée parce que les glandes surrénales avaient été stimulées avec de la cosyntrophine sur une base hebdomadaire au cours de ces études.

L'augmentation potentielle d'exposition systémique ne correspond à aucun avantage prouvé et peut causer une augmentation du risque potentiel de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). La suppression intermittente de l'axe HHS peut augmenter le risque de morbidité et de mortalité chez les patients souffrant d'une maladie ou d'une blessure grave. Il est important de souligner aux patients qu'ils ne doivent utiliser la lotion Clobex que pendant le minimum de temps nécessaire à l'obtention de résultats satisfaisants.

La lotion Clobex ne doit pas être appliquée sur des lésions à proximité de l'oeil à cause d'un risque d'augmentation de la pression intraoculaire, de glaucome et de cataractes. La lotion Clobex ne doit pas être appliquée sous une occlusion ou sur des membres dont la circulation est diminuée. La lotion Clobex ne doit pas être appliquée sur le visage, la région de l'aîne ou les aisselles.

En cas d'irritation, interrompez l'application de la lotion Clobex et administrez un traitement approprié instauré. La dermatose de contact allergique en réaction aux corticostéroïdes est généralement diagnostiquée par une absence de guérison plutôt que par la présence d'exacerbation clinique, comme dans le cas de la plupart des produits ne contenant pas de corticostéroïdes.

En cas d'infection fongique, administrez un traitement antifongique approprié et interrompez l'application de lotion Clobex jusqu'à ce que l'infection fongique soit guérie. En cas d'infection bactérienne, administrez un agent antibactérien approprié. En l'absence d'une réponse favorable rapide, cessez l'application de lotion Clobex jusqu'à ce que l'infection bactérienne soit maîtrisée.

### **Essais de laboratoire**

Les tests suivants peuvent être utiles pour déterminer s'il y a suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) chez les patients :

- Test de la stimulation à l'ACTH
- Test de cortisolémie du matin
- Test urinaire de cortisol libre

### **Grossesse**

Il n'existe pas d'études adéquates et dûment contrôlées sur les effets tératogènes du propionate de clobétasol chez la femme enceinte. L'emploi de la lotion Clobex durant la grossesse ne devrait se faire que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

## **Allaitement**

Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont sécrétés dans le lait maternel et peuvent causer un retard de croissance, entraver la production de corticostéroïdes endogènes ou entraîner d'autres effets indésirables. On ignore si l'administration topique de corticostéroïdes peut entraîner une absorption générale suffisante pour qu'ils se retrouvent en quantités détectables dans le lait maternel. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments sont sécrétés dans le lait maternel, l'administration de la lotion Clobex aux mères qui allaitent exige donc de la prudence.

## **Usage pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité de la lotion Clobex n'ont pas été établies chez les enfants et l'administration de ce produit aux patients de moins de 18 ans est contre-indiquée.

En raison d'un rapport plus élevé de la surface cutanée à la masse corporelle, les enfants peuvent absorber un plus grand pourcentage de corticostéroïdes topiques et de ce fait, sont plus à risque que les adultes de subir une suppression de l'axe HHS et de contracter le syndrome de Cushing. Il existe également un risque accru d'insuffisance glucocorticostéroïde chez les enfants durant et/ou après l'interruption du traitement. Des effets indésirables ont été signalés suite à l'administration inappropriée de corticostéroïdes topiques chez les enfants et les nourrissons incluant : stries, suppression de l'axe HHS, syndrome de Cushing, retard de la croissance linéaire et du gain pondéral, ainsi que manifestations d'hypertension intracrânienne. La suppression surrénale chez les enfants comprend des taux faibles de cortisol plasmatique et l'absence de réponse au test de stimulation à l'ACTH. Les manifestations de l'hypertension intracrânienne comprennent le bombement des fontanelles, les céphalées et l'oedème papillaire bilatéral.

Le potentiel de suppression de l'axe HHS de la lotion Clobex a été étudié chez les adolescents (de 12 à 17 ans) souffrant de dermite atopique modérée à sévère et couvrant au moins 20 % de la surface corporelle totale. En tout, 14 patients ont été évalués pour vérifier l'innocuité du produit et son impact sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). On a administré la lotion Clobex aux patients à raison de deux fois par jours sur une période de 2 semaines. Après 2 semaines de thérapie, 9 des 14 sujets ont subi une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) et 1 sujet sur 4 continuait toujours de démontrer une suppression de l'axe HHS, 2 semaines après l'interruption de la thérapie. Aucun des patients ayant subi une suppression de l'axe HHS n'a démontré de signes cliniques concomitants de suppression surrénale, et aucun d'entre eux n'a été discontinué de l'étude pour des raisons reliées à l'innocuité ou à la tolérabilité de la lotion Clobex.

## **Usage gériatrique**

Les études cliniques portant sur la lotion Clobex n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En général, le choix d'une dose pour un patient plus âgé doit se faire avec prudence. Il est recommandé de commencer par la plus petite dose efficace, reflétant la fréquence plus élevée d'une baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de pharmacothérapie.

## **Carcinogénèse, mutagénèse et troubles de fertilité**

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été entreprise pour évaluer le potentiel carcinogène du propionate de clobétasol. Le propionate de clobétasol n'a produit aucune augmentation d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois *in vitro* avec ou sans activation

métabolique. Le résultat du test de micronoyau chez la souris était également négatif après l'administration par voie orale de propionate de clobétasol. Aucune étude n'a été entreprise permettant d'évaluer les effets de la lotion Clobex sur la fertilité.

### ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables suivants ont été signalés au cours d'études cliniques contrôlées sur la lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) : sensation de brûlure, démangeaison, sécheresse, érythème, folliculite, prurit, atrophie de la peau et télangiectasie.

L'incidence d'événements indésirables locaux signalés au cours d'études cliniques sur la lotion Clobex étaient de 1 % ou moins, à l'exception de la télangiectasie (3,2 %) et de l'atrophie de la peau (4,2 %). Des taux semblables de réactions indésirables localisées ont été signalés chez les groupes de référence (deux préparations de propionate de clobétasol en crème). La plupart des événements indésirables étaient décrits comme étant faibles à modérés et n'étaient pas affectés par l'âge, la race ou le sexe des sujets. Aucun événement indésirable grave relié à l'utilisation de médicaments n'a été signalé pendant aucune des études cliniques.

#### Événements indésirables

| <b>ÉTUDES DE PHASES II/III – Nombre de sujets (%)</b>                        |                      |                              |
|--|----------------------|------------------------------|
|  | <b>Lotion Clobex</b> | <b>Véhicule de la lotion</b> |
| Patients avec psoriasis  | 188                  | 62                           |
| Patients avec dermatite atopique   | 121                  | 33                           |
| Nombre total de patients   | 309                  | 95                           |
| Sujets avec événements indésirables  | 49 (15,9 %)          | 9 (9,5 %)                    |
| Sujets avec événements indésirables causés par l'utilisation de médicaments* | 13 (4,2 %)           | 5 (5,3 %)                    |

|   |            |           |
|---|------------|-----------|
| Dermatologique  | 13 (4,2 %) | 4 (4,2 %) |
| Non-dermatologique  | 0          | 1 (1,1 %) |
| <b>Événements indésirables avec incidence de &gt; 1 %</b>                         |            |           |
| <b>Nombre de sujets signalant une hausse des scores d'atrophie de la peau (%)</b> |            |           |
| Psoriasis   | 7 (3,7)    | 0         |
| Dermatite atopique  | 6 (4,9)    | 0         |
| Totaux  | 13 (4,2)   | 0         |
| <b>Nombre de sujets signalant une hausse des scores de télangiectasie (%)</b>     |            |           |
| Psoriasis   | 6 (3,2)    | 0         |
| Dermatite atopique  | 4 (3,3)    | 0         |
| Totaux  | 10 (3,2)   | 0         |

\*Possiblement, probablement, définitivement relié

Certains événements indésirables ont été signalés au cours d'études cliniques contrôlées portant sur d'autres préparations topiques (crèmes) de propionate de clobétasol commercialisées à travers le monde : sensation de brûlure/irritation, folliculite, craquelures et fissures de la peau, engourdissement des doigts, sensibilité au niveau du coude, atrophie de la peau et télangiectasie. On a rapporté des cas de syndrome de Cushing chez les nourrissons et les adultes suite à l'utilisation prolongée d'autres préparations topiques de propionate de clobétasol.

De plus, des réactions défavorables additionnelles localisées ont été signalées suite à l'utilisation de corticostéroïdes topiques. Ces réactions sont aptes à survenir plus fréquemment avec l'utilisation de pansements occlusifs, suite à une utilisation prolongée, sur une grande surface corporelle et avec des corticostéroïdes à puissance très élevée, tels que du propionate de clobétasol. Ces réactions sont listées par ordre décroissant de fréquence : irritation, sécheresse, démangeaison, sensation de brûlure, irritation localisée, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, dermatite de contact allergique, atrophie de la peau, atrophie des tissus sous-cutanés, télangiectasie, hypertrichose, changement de la pigmentation de la peau, infection secondaire, stries et miliaire. L'application du produit sur le visage peut entraîner l'apparition de rosacée ou de dermatite périorale. L'application du produit sous des pansements occlusifs peut entraîner l'apparition de pustules,

miliaire, folliculite ou pyodermie. Dans de rares cas, il semblerait que le traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes systémiques ou à puissance très élevée (ou leur interruption) pourrait causer l'apparition de la forme pustulaire de la maladie.

L'absorption systémique de corticostéroïdes topiques a provoqué une suppression surrénale réversible, des manifestations du syndrome de Cushing, d'hyperglycémie et de glycosurie.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

L'application topique de lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) peut être absorbée en quantité suffisamment grande pour produire des effets généraux (Voir PRÉCAUTIONS). Une surdose chronique ou un mauvais usage peut entraîner des caractéristiques d'hypercortisme. En général, la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) redevient complètement normale peu après l'interruption du traitement. Toutefois, si des signes et symptômes d'insuffisance surrénale apparaissent, il faut administrer des stéroïdes par voie orale, puis diminuer graduellement.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) doit être appliquée sur les régions cutanées affectées deux fois par jour et massées délicatement jusqu'à ce que le produit soit absorbé complètement. (Voir INDICATIONS ET USAGE)

La lotion Clobex contient un corticostéroïde topique à puissance très élevée. C'est pour cette raison que le traitement doit se limiter à :

- 2 semaines consécutives pour le soulagement de manifestations inflammatoires ou prurigineuses causées par les dermatoses sensibles aux corticostéroïdes.
- 4 semaines consécutives pour le traitement du psoriasis en plaques de modéré à sévère.

Le dosage total ne doit pas excéder 50 grammes (50 ml ou 1,75 oz liq.) par semaine ou être appliqué sur une surface corporelle de plus de 10 % à cause du risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Le traitement doit être interrompu lorsque la maladie est maîtrisée. S'il n'y a aucune amélioration après deux semaines, le patient devra peut-être faire l'objet d'une ré-évaluation.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ce produit sur des patients de moins de 18 ans parce que ce groupe d'âge n'a pas été étudié suffisamment, et également parce qu'on signale des taux plus élevés d'incidences de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) parmi ce groupe d'âge.

Sauf sur avis d'un médecin, la lotion Clobex ne doit pas être utilisée sous des pansements occlusifs.

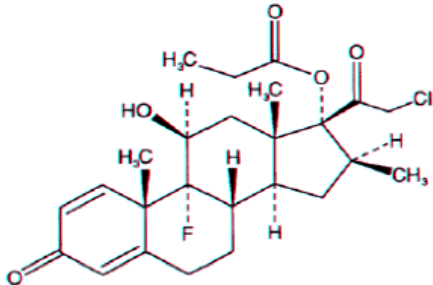
## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

**Ingrédient actif :** propionate de clobétasol

**Nom commercial :** propionate de clobétasol

**Nom chimique :** 21-chloro-9-fluoro-11 $\beta$ , 17-dihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3, 20-dione 17-propionate

**Formule structurale :**



**Formule moléculaire :** C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFO<sub>5</sub>

**Poids moléculaire :** 466,98

**Forme physique :** Poudre cristalline blanche à presque blanche.

**Solubilité :** Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'acétone, le chloroforme et le dioxan.  
À peine soluble dans le méthanol.

### **Composition :**

*Ingrédient actif*

Chaque gramme de lotion contient 0,5 mg de propionate de clobétasol, USP.

*Ingrédients non médicinaux :*

Méthylcellulose d'hydroxypropyle

Propylène glycol

Huile minérale

Isostéarate de polyoxyéthylène glycol 300

Carbomère 1342

Hydroxyde de sodium

Eau purifiée

### **Stabilité et recommandations d'entreposage :**

Conservez à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Ne pas congeler.

## FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

La lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) est offerte dans une HDPE bouteille de 120 mL.

## INFORMATION À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

**Pour usage externe seulement**

**L'usage ophtalmique est contre-indiqué**

**Lotion Clobex**

**Lotion au propionate de clobétasol 0,05 %**

**Veillez lire cette information attentivement avant d'utiliser la lotion Clobex pour la première fois.** Il est très important que vous lisiez cette information même si ce n'est pas la première fois que vous utilisez ce produit car il se pourrait que de nouvelles informations aient été ajoutées.

L'information ci-incluse ne remplace pas l'avis de votre médecin concernant votre condition médicale ou votre traitement. Si vous avez des questions au sujet de la lotion Clobex, communiquez avec votre médecin. Seul votre médecin peut déterminer si la lotion Clobex vous convient.

**Que dois-je savoir au sujet de la lotion Clobex ?**

**Qu'est-ce que la lotion Clobex ?**

Votre médecin vous a prescrit la lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) pour traiter la rougeur, la desquamation et la démangeaison causées par le psoriasis en plaques de modéré à sévère. La lotion Clobex peut également être utilisée pendant de courtes périodes pour traiter la rougeur et la démangeaison causées par certaines maladies de peau pouvant être traitées avec des corticostéroïdes topiques. La lotion Clobex est efficace parce que son ingrédient actif appartient à une classe thérapeutique connue sous le nom de « corticostéroïdes topiques ». Il est très important que vous utilisiez la lotion Clobex tel que prescrite afin d'éviter l'apparition d'effets secondaires graves.

**Qui ne devrait pas utiliser la lotion Clobex ?**

Vous ne devez pas utiliser la lotion Clobex si vous êtes allergique à ce médicament, à un de ses ingrédients ou à tout autre corticostéroïde. Les ingrédients sont listés à la fin de cette feuille d'information. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez besoin de la liste d'autres corticostéroïdes.

L'usage de la lotion Clobex sur des enfants de moins de 18 ans est contre-indiqué.

Ne pas utiliser la lotion Clobex en cas d'infection bactérienne, fongique ou virale, incluant la varicelle et les éruptions après une vaccination. La lotion Clobex ne doit pas être utilisée pour traiter la rosacée, l'acné vulgaire, l'inflammation ou les démangeaisons autour de la bouche, de l'anus ou des organes génitaux, sauf sur avis de votre médecin.

### **Que dois-je dire à mon médecin avant d'utiliser la lotion Clobex pour la première fois ?**

Si vous répondez OUI à une ou plusieurs des questions suivantes, vous devez en parler à votre médecin (ou pharmacien) avant d'utiliser ce médicament pour la première fois afin qu'il puisse mieux vous conseiller. Votre médecin ou votre pharmacien pourra vous dire si les avantages potentiels d'utiliser la lotion l'emportent sur les risques.

- ◆ Êtes-vous enceinte ? Avez-vous l'intention de devenir enceinte pendant que vous utiliserez la lotion Clobex ? Si possible, attendez jusqu'après la naissance de votre enfant avant de commencer le traitement avec la lotion Clobex.
- ◆ Allaitiez-vous ?
- ◆ Croyez-vous avoir une infection sur votre peau ?
- ◆ Prévoyez-vous subir une intervention chirurgicale ?
- ◆ Utilisez-vous ou avez-vous déjà utilisé des corticostéroïdes pour une des conditions suivantes : dermatoses, réactions allergiques, arthrite ou asthme ? Plus spécifiquement, vous devez signaler à votre médecin si vous avez développé une allergie ou une intolérance à un médicament de ce genre.
- ◆ Souffrez-vous d'allergies à d'autres substances telles que la nourriture ou les colorants ?
- ◆ Utilisez-vous tout autre médicament ou produit dermatologique, y compris des médicaments sur ordonnance et en vente libre, des produits cosmétiques, des vitamines ou suppléments naturels ? Certains médicaments peuvent entraîner des effets secondaires graves si vous les prenez en même tant que vous utilisez la lotion Clobex.

### **Comment dois-je utiliser la lotion Clobex ?**

Avant d'appliquer le produit, lavez la région à traiter avec un nettoyant doux, séchez sans frotter et attendez quelques minutes.

Renversez la bouteille et appliquez une petite quantité de lotion Clobex sur le bout des doigts ou directement sur la lésion. Massez délicatement la région cutanée affectée jusqu'à ce que la lotion soit complètement absorbée. Pour une application, vous ne devez pas utiliser plus d'une cuiller à thé de produit. **NE PAS APPLIQUER PLUS QUE LA QUANTITÉ MAXIMALE PRESCRITE (50 ml ou 1,75 oz liq.)** par semaine. De plus, il ne faut pas appliquer ce produit sur plus de 10 % de la surface corporelle.

- ◆ Utilisez la lotion Clobex tel que prescrite par le médecin.
- ◆ Appliquez deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Utilisez uniquement la quantité suffisante pour couvrir les régions affectées.
- ◆ Lavez-vous les mains suite à l'application de la lotion Clobex.
- ◆ Comme dans le cas d'autres corticostéroïdes, le traitement doit être interrompu dès que votre condition est maîtrisée.
- ◆ La lotion Clobex est pour usage externe seulement.

### **Que dois-je éviter pendant que j'utilise la lotion Clobex ?**

Ce que vous ne devez pas faire:

- ◆ N'appliquez pas la lotion Clobex sur le visage, les aisselles ou la région de l'aîne et éviter tout contact avec les yeux et les lèvres.

- ◆ Ne couvrez pas les régions affectées d'aucune façon (par exemple, avec un pansement de gaze ou un vêtement ajusté).
- ◆ N'employez pas la lotion Clobex à proximité ou à l'intérieur de la bouche. En cas d'ingestion accidentelle de lotion Clobex, vous devez appeler immédiatement le centre anti-poison ou la salle d'urgence près de chez vous.
- ◆ Vous ne devez pas vous faire vacciner sans l'autorisation de votre médecin si vous utilisez ce médicament.
- ◆ Vous ne devez pas utiliser la lotion Clobex pendant plus de 2 semaines (14 jours) dans le cas d'éruptions cutanées causées par des maladies de peau, et pendant plus de 4 semaines dans le cas du psoriasis en plaques de modéré à sévère.

### **Que dois-je faire si j'oublie une application de lotion Clobex ?**

Si vous oubliez d'appliquer la lotion Clobex à l'heure convenue, faites-le dès que vous vous en apercevez puis retournez à l'horaire normal. Si vous vous en apercevez environ à l'heure prévue de votre prochaine application, appliquez cette dose et continuez l'horaire normal d'application. Si vous oubliez plusieurs doses, dites-le à votre médecin.

### **Quels sont les effets secondaires possibles associés à la lotion Clobex ?**

La lotion Clobex peut traverser la peau. Si une trop grande quantité de lotion Clobex pénètre votre peau, cela pourrait entraîner la suppression de la fonction de vos glandes surrénales. Ceci peut se produire si vous utilisez trop de lotion Clobex ou si vous l'utilisez pendant une période trop longue, mais cela peut également se produire si vous utilisez le produit correctement. Si la fonction de vos glandes surrénales est supprimée, il se pourrait que celle-ci ne redevienne pas normale immédiatement après l'interruption du traitement. La suppression de la fonction des glandes surrénales peut entraîner nausées, vomissements, fièvre, hypotension, crise cardiaque, et même la mort car votre corps ne peut répondre adéquatement au stress ou à la maladie. Votre médecin peut effectuer des analyses spécifiques de sang et d'urine afin de vérifier la fonction de vos glandes surrénales pendant que vous utilisez la lotion Clobex.

Les effets secondaires les plus courants lorsque vous utilisez la lotion Clobex seraient : sensation de brûlure ou démangeaison à l'endroit de l'application. D'autres effets secondaires possibles incluent l'amincissement de la peau et l'élargissement de petits vaisseaux sanguins dans la peau.

Si vous consultez un autre médecin pour une maladie, blessure ou pour une intervention chirurgicale, assurez-vous de lui dire que vous utilisez la lotion Clobex. Vous devez avertir immédiatement votre médecin si vous : tombez malade ou ne vous sentez pas bien, constatez une irritation de la région cutanée traitée qui ne semble pas vouloir guérir, ressentez des effets inhabituels que vous ne reconnaissez pas, remarquez des régions affectées qui ne guérissent pas après 2 semaines d'application de la lotion Clobex. Ceci n'est qu'une liste partielle des effets secondaires possibles causés par l'utilisation de la lotion Clobex. Pour obtenir plus d'information, veuillez vous informer auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

### **Autres informations importantes :**

- ◆ Tenir hors de la portée des enfants.
- ◆ Ne pas utiliser la lotion après la date de péremption sur la bouteille.

- ◆ Ne pas donner de lotion Clobex à qui que ce soit, même s'ils présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait avoir des conséquences fâcheuses sur leur santé et bien-être. Votre médecin a prescrit ce médicament pour votre usage exclusivement.
- ◆ N'utilisez pas ce médicament pour des conditions autres que celle pour laquelle il vous a été prescrit.
- ◆ Jetez toute portion inutilisée de ce médicament.
- ◆ Les médicaments sont parfois prescrits pour des conditions qui ne sont pas listés dans les feuillets d'information à l'intention des patients.
- ◆ Le présent feuillet d'information est un sommaire des informations les plus importantes au sujet de la lotion Clobex. Si vous désirez obtenir plus d'information, veuillez vous informer auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ceux-ci disposent d'informations au sujet de la lotion Clobex réservées à l'usage des professionnels de la santé.

**Entreposage :** Conservez à une température ambiante contrôlée de 15 à 30°C. Ne pas congeler.

**Contient :** Ingrédient actif : propionate de clobétasol 0,05 % (M/M). Autres ingrédients non médicinaux : méthylcellulose d'hydroxypropyle, propylène glycol, huile minérale, isostéarate de polyoxyéthylène glycol 300, carbomère 1342, hydroxyde de sodium et eau purifiée. Cette lotion est distribuée dans une bouteille en PEHD (polyéthylène à haute densité).

## PHARMACOLOGIE

### ***Pharmacodynamie :***

Il a été démontré que le propionate de clobétasol possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-prolifératives et vasoconstrictives prouvées par des activités auprès de divers cobayes incluant l'oedème auriculaire induit par de l'huile crotonique chez le rat et la souris, l'inhibition de dermatites causées par les rayons UV, l'hypersensibilisation induite par le chlorure picryle et la synthèse d'ADN épidermale chez la souris sans poil, ainsi que l'inhibition de la croissance de tissus granulomateux au cours d'un test de tampon d'ouate imbibé. Chez la souris, le propionate de clobétasol a provoqué l'amincissement de l'épiderme de la queue et des oreilles, suivi d'un rétablissement.

Le propionate de clobétasol s'est avéré légèrement moins puissant que le propionate d'halobétasol mais définitivement plus puissant que l'hydrocortisone. Le propionate de clobétasol et le propionate d'halobétasol ont démontré une activité antiproliférative très forte sur l'hyperplasie induite par l'application d'hexadécane sur l'épiderme ainsi qu'un effet anti-mitotique marqué.

Les résultats de deux études chez des volontaires en bonne santé ont démontré que les propriétés vasoconstrictives de la lotion Clobex (lotion au propionate de clobétasol 0,05 %) étaient comparables à d'autres préparations de propionate de clobétasol en crème et supérieures au DIPROLENE7 (dipropionate de bétaméthasone 0,05 %) en crème, au véhicule de la lotion Clobex ainsi qu'à d'autres préparations de contrôle non traitées.

### ***Pharmacocinétique :***

Une étude *in vitro* comparant le taux de libération-pénétration du propionate de clobétasol contenu dans la lotion Clobex a démontré que la quantité de propionate de clobétasol qui se retrouvait dans la peau était plus élevée dans le cas de la lotion Clobex qu'avec les deux autres préparations de propionate de clobétasol en crème. Une fois absorbée par la peau, la préparation topique de propionate de clobétasol est métabolisée par le foie et excrétée principalement par la bile, puis dans les matières fécales.

### **Essais cliniques thérapeutiques**

L'efficacité de la lotion Clobex dans le traitement du psoriasis et de la dermatite atopique a été démontrée au cours de deux études cliniques bien contrôlées. La première étude portait sur des sujets souffrant de psoriasis en plaques de modéré à sévère. On administrait aux patients la lotion Clobex ou un véhicule de la lotion deux fois par jour pendant quatre semaines. Après 4 semaines de traitement, les résultats ont démontré que l'efficacité de la lotion Clobex dans le traitement du psoriasis modéré à sévère était supérieure à l'efficacité du véhicule.

Patients ne présentant aucun signe clinique de psoriasis après 4 semaines de traitement [N(%)]

| <b>Signes cliniques de psoriasis</b> | <b>Lotion Clobex<br/>N=82</b> | <b>Véhicule<br/>N=29</b> |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Desquamation                         | 48 (58,5)                     | 2 (6,9)                  |
| Érythème                             | 45 (54,9)                     | 0 (0,0)                  |
| Soulèvement de plaques               | 13 (15,9)                     | 0 (0,0)                  |
| Réussite du traitement*              | 60 (73,2)                     | 1 (3,4)                  |

\*Le taux de réussite correspond à la proportion de patients ayant réussi les critères d'évaluation à 4 semaines. Le succès est défini comme étant un score nul, très faible ou faible sur l'échelle de sévérité globale des signes du psoriasis.

La deuxième étude portait sur des patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère. On administrait aux patients la lotion Clobex ou un véhicule de la lotion deux fois par jour pendant 2 semaines. Après 2 semaines de traitement, la lotion Clobex a démontré qu'elle était supérieure au véhicule dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère.

Patients ne présentant aucun signe clinique de dermatite atopique après 2 semaines de traitement [N(%)]

| <b>Signes cliniques et symptômes de dermatite atopique</b> | <b>Lotion au clobétasol<br/>N=96</b> | <b>Véhicule<br/>N=33</b> |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
| Prurit   | 56 (58,3)                            | 5 (15,2)                 |
| Excoriation  | 67 (69,8)                            | 13 (39,4)                |
| Érythème   | 34 (35,4)                            | 2 (6,1)                  |
| Induration/Papulation                                      | 50 (52,1)                            | 5 (15,2)                 |
| Lichénification  | 47 (49,0)                            | 5 (15,2)                 |
| Réussite du traitement*                                    | 70 (72,9)                            | 12 (36,4)                |

\*Le taux de succès correspond à la proportion de patients ayant réussi les critères d'évaluation au terme des 2 semaines. Le succès est défini comme étant un score nul, très faible ou faible sur l'échelle de sévérité globale des signes et symptômes de la dermatite atopique.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë :**

Des études de toxicité aiguë démontrent un D.L.<sub>50</sub> sur 3 000 mg/kg chez la souris et le rat.

### **Toxicité à long terme :**

Les effets obtenus au cours d'études sous-chroniques et chroniques par voie sous-cutanée ou percutanée chez le rat n'ont pas indiqué d'effet toxique intrinsèque causé par le propionate de clobétasol. Ces effets se comparent de par leur nature et leur étendue à ceux d'autres corticostéroïdes actifs à puissance très élevée. En conclusion, ils sont considérés en tant que prolongements de l'activité pharmacologique du propionate de clobétasol. La Dose Sans Effet (DSE) sous-cutanée était de 20 µg/kg. Les effets secondaires observés au cours d'études percutanées incluent l'amincissement de la peau et le retard de croissance capillaire à l'endroit de l'application. On a également observé chez les animaux traités une diminution du gain pondéral, des taux diminués de corticostérone sériques, des cas de lymphopénie, l'involution du thymus, l'atrophie des glandes surrénales et des cas de nécrose hépatique localisée.

Les résultats d'études portant sur la tolérance localisée ont démontré que le propionate de clobétasol en lotion n'avait produit aucun signe d'irritation du derme ou des yeux, ni d'hypersensibilité retardée chez le lapin. Les résultats obtenus correspondent avec les résultats obtenus au cours de l'étude sur des sujets humains dans laquelle il n'y avait aucune évidence de sensibilisation au propionate de clobétasol en lotion.

### **Cancérogénicité :**

Aucune étude de cancérogénicité sur des animaux n'a été effectuée.

Les résultats d'une étude préliminaire de 13 semaines sur le propionate de clobétasol en lotion chez la souris sans poil, avec ou sans simulation de lumière solaire, ont confirmé les effets pharmacologiques puissants du propionate de clobétasol (atrophie de la peau, perte pondérale significative, mortalité). La gravité des effets toxiques observés après 13 semaines de traitement, même dans le groupe auquel on avait administré la plus petite dose efficace (volume de dose de 25 µL administré trois fois par semaine), ont démontré que des conditions expérimentales semblables ne sont pas reproductibles pour une étude de photocancérogénicité d'une durée de 40 semaines.

### **Mutagénicité :**

Il a été démontré au cours du test de Ames, de tests de conversion génique et d'un test de fluctuation B WP2 *E. coli* que le propionate de clobétasol n'était pas mutagène. La longue histoire de la pratique clinique du propionate de clobétasol ne donne pas lieu de soupçonner d'impact sur le matériel génétique.

## Troubles de la fertilité et tératologie :

Au cours d'une étude portant sur la fécondité du rat, aucun effet sur les organes reproducteurs ou sur le comportement sexuel n'a été observé autant chez les mâles que chez les femelles, à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ . Le seul effet observé chez les femelles recevant ce dosage était une augmentation dans le nombre d'embryons absorbés et une diminution du nombre de foetus vivants.

Le propionate de clobétasol, tout comme d'autres corticostéroïdes, produit une tératogénicité chez les animaux de laboratoires lorsqu'il est administré par voie générale mais aussi suite à une application dermique. Des cas de tératogénicité topique sont apparus à des dosages relativement faibles mais à des taux de concentrations plasmiqes relativement élevés. Ceux-ci étaient causés par l'occlusion appliquée afin de minimiser la prise orale.

Le propionate de clobétasol est absorbé de façon percutanée et, lorsqu'administré sous la peau, s'avère être un agent tératogène significatif chez le lapin et chez la souris. Le propionate de clobétasol possède un potentiel tératogène plus élevé que les stéroïdes étant moins puissants.

Des études portant sur la tératogénicité chez la souris ont démontré des taux de foetotoxicité au dosage testé le plus élevé (1mg/kg) et de tératogénicité à tous les dosages testés, jusqu'à 0,03 mg/kg administrés par voie sous-cutanée. Les anomalies qui ont été constatées incluent la division palatine et des anomalies du squelette.

Il a été prouvé que le propionate de clobétasol est tératogène chez le lapin à des doses d'environ 0,02 à 0,05 fois le dosage topique humain de lotion au propionate de clobétasol 0,05 %. Les anomalies observées incluent la division palatine, le carnioschisis et autres anomalies du squelette.

Une étude portant sur la tératogénicité chez le rat a démontré des effets maternels et foetaux reliés au dosage à des doses de 0,05 à 0,5 mg/kg/jour de propionate de clobétasol administré par voie dermique. Les anomalies qui ont été constatées incluent, en combinaison avec la toxicité maternelle, l'immaturation foetale et de nombreuses malformations.

## BIBLIOGRAPHIE

**Carruthers J.A., August P.J., Staughton R.C.D.**

Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (DERMOVATE®). *BMJ*, **2**, 203-204, 1975.

Corticosteroids: Topical<sup>Pr</sup> - General Monograph, Canadian Pharmacists' Association. In. Compendium of Pharmaceutical Specialties (CPS), 2002).

**Feldmann R.J., Maibach H.I.**

Penetration of <sup>14</sup>C hydrocortisone through normal skin. *Arch. Dermat.*, **91**, June, 1965.

**Glaxo Wellcome, Inc.**

Summary Basis of Approval for TEMOVATE® E (Clobetasol Propionate) Emollient Cream 0.05%, NDA 20-340, 1994.

**Gordon M.L.**

The role of clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of patients with dry scaly corticosteroid-responsive dermatoses. *Clinical Therapeutic*; **20**, (1), 26-39, 1998.

**Ohman E.M., Rogers S., Meenan F.O., McKenna T.J.**

Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Society of Medicine*, **80**, 422-424, 1987.

**Olsen E., Cornell R.**

Topical clobetasol-17 propionate: Review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, **15**, 246-255, 1986.

**Ponec M., Polano M.K.**

Penetration of various corticosteroids through epidermis *in vitro*. *Arch. Dermatol. Res.*, **265**, 101-104, 1979.

The Safety and Efficacy of Clobetasol Propionate Lotion, 0.05% as Compared to its Vehicle and TEMOVATE® E Emollient Cream in the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: A Randomized, Active- and Vehicle-Controlled, Investigator-masked, Parallel Comparison. Data on file, Galderma Canada Inc.

The Safety and Efficacy of Clobetasol Propionate Lotion, 0.05% as Compared to its Vehicle and TEMOVATE® E Emollient Cream in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized, Active- and Vehicle-Controlled, Investigator-masked, Parallel Comparison. Data on file, Galderma Canada Inc.

An Adrenal Suppression Study of Clobetasol Propionate Lotion, 0.05% as Compared to TEMOVATE® E Emollient Cream, 0.05% and TEMOVATE® Cream, 0.05% in Adolescents with Atopic Dermatitis. Data on file, Galderma Canada Inc.