

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **Clobex**<sup>®</sup> Vaporisateur

solution de propionate de clobétasol

0,05 % p/p

Corticostéroïde topique

GALDERMA CANADA INC. 55, promenade Commerce Valley Ouest, 4 <sup>e</sup> étage Thornhill (Ontario) L3T 7V9	Date de préparation : 14 septembre 2007  Date de révision : 1 <sup>er</sup> février 2021
--	--

Numéro de contrôle de la présentation : 244309

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie	Février 2021
CONTRE-INDICATIONS	Février 2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	Février 2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme	Février 2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie	Février 2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie	Février 2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique	Février 2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Comment utiliser Clobex Vaporisateur	Février 2021

### Table des matières

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE... 2</b>	
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 3</b>	
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 14</b>	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
ESSAIS CLINIQUES .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
TOXICOLOGIE .....	18
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ..... 23</b>	

Pr**CLOBEX**<sup>®</sup> VAPORISATEUR  
solution de propionate de clobéatasol

0,05 % p/p

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Topique (vaporisateur)	solution à 0,05 % p/p	alcool <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobéatasol) à 0,05 % est indiqué pour :

- le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobéatasol) à 0,05 % n'est pas indiqué pour l'utilisation à long terme. Il convient de recommander aux patients d'utiliser Clobex Vaporisateur pendant le minimum de temps nécessaire. L'utilisation intermittente n'a pas été étudiée.

Clobex Vaporisateur est une formulation corticostéroïde topique ultra-puissante, indiquée pour l'utilisation dans le traitement des sujets âgés de plus de 18 ans. Le traitement doit être limité à un maximum de quatre semaines consécutives et la dose totale par semaine ne doit pas dépasser 50 ml (50 g) par semaine (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Des données limitées sont disponibles. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'utilisation de ce produit n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. Ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au propionate de clobétasol, aux corticostéroïdes ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Les patients qui présentent des zones de la peau touchées par des infections bactériennes ou mycobactériennes (y compris la tuberculose de la peau), des infections fongiques touchant la peau, certaines affections virales comme l'herpès, la varicelle et la vaccine, des infections parasitaires ou des plaies ulcéreuses.
- Ce produit ne doit pas être appliqué sur les yeux ou les paupières (risque de glaucome, risque de cataracte).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'utilisation chez les sujets de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Une hypersensibilité aux corticostéroïdes peut être observée. Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % n'est pas recommandé pour les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres corticostéroïdes.

Il a été démontré que les corticostéroïdes topiques peuvent induire un rebond après l'arrêt du traitement, des rechutes, le développement d'une tolérance (tachyphylaxie) et l'apparition d'une toxicité locale ou générale comme une atrophie de la peau, une infection (dont des cas isolés d'infection générale), des télangiectasies de la peau ou une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Dans de rares cas, on pense que le traitement du psoriasis par des corticostéroïdes (ou leur arrêt) a provoqué un psoriasis pustuleux généralisé lors d'une utilisation topique intensive et prolongée.

Clobex Vaporisateur à 0,05 % n'est pas recommandé pour les patients qui présentent une acné vulgaire, une rosacée ou une dermatite périorale.

Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne doit pas être utilisé sous un pansement occlusif, sur des régions étendues, ou sur le visage, les aisselles ou le scrotum, car l'application peut occasionner suffisamment d'absorption pour produire une suppression surrénalienne et d'autres effets généraux.

Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne doit pas être appliqué sur les zones intertrigineuses (régions axillaires et génito-anales) et sur d'autres surfaces cutanées érosives, car cela pourrait augmenter

le risque d'effets indésirables topiques tels que des changements atrophiques, une télangiectasie ou une dermatite cortico-induite.

En présence d'infections fongiques, il faut instaurer un traitement antifongique approprié et arrêter d'utiliser Clobex Vaporisateur à 0,05 % jusqu'à la guérison de l'infection fongique. En présence d'une infection bactérienne, il faut instaurer l'administration d'un agent antibactérien approprié. En l'absence d'une réponse favorable rapide, on arrêtera l'utilisation de Clobex Vaporisateur à 0,05 % jusqu'à ce que l'infection bactérienne soit bien maîtrisée.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

### **Endocrinien/métabolisme**

Le propionate de clobétasol est un corticostéroïde topique ultra-puissant qui supprime l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPS).

Les enfants peuvent être plus sensibles à la toxicité générale causée par l'utilisation de corticostéroïdes topiques.

L'absorption de corticostéroïdes topiques dans la grande circulation a entraîné une suppression surrénalienne réversible avec risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne après l'arrêt du traitement. Chez certains patients, des manifestations du syndrome de Cushing, d'hyperglycémie et de glycosurie peuvent également être causées par l'absorption de corticostéroïdes topiques dans la grande circulation durant le traitement.

Les situations qui augmentent l'absorption des corticostéroïdes dans la grande circulation comprennent l'application de stéroïdes très puissants, l'utilisation sur de grandes étendues cutanées, l'utilisation prolongée et l'utilisation de pansements occlusifs. Les patients qui utilisent un stéroïde topique sur une grande étendue cutanée ou sous un pansement occlusif doivent donc être évalués périodiquement afin de détecter toute suppression surrénalienne (voir la section **SURVEILLANCE ET ESSAIS DE LABORATOIRE**). En cas de suppression surrénalienne, il faut tenter d'interrompre l'utilisation du médicament, de réduire la fréquence d'application ou de remplacer le médicament par un stéroïde moins puissant. Le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est généralement rapide après l'arrêt du traitement avec les corticostéroïdes topiques. Dans de rares cas, des signes et des symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïdienne peuvent survenir et nécessiter la supplémentation de corticostéroïdes par voie générale. Pour obtenir des renseignements sur la supplémentation par voie générale, consultez les Renseignements thérapeutiques de ces produits.

Deux études ont été menées pour évaluer les effets de deux applications quotidiennes de Clobex Vaporisateur à 0,05 % sur la fonction de l'axe HHS chez des adultes présentant un psoriasis en plaques couvrant au moins 20 % du corps. La durée des études était de deux ou quatre semaines. Dans la première étude, quatre des 14 (29 %) patients ont manifesté une suppression surrénalienne après quatre semaines d'utilisation. Dans la deuxième étude, quatre des 19 (21 %) patients dans le groupe de traitement d'une durée de deux semaines et quatre des 17 (24 %) patients dans le groupe de traitement d'une durée de quatre semaines ont manifesté une

suppression surrénalienne. La situation a été passagère et s'est normalisée chez tous les patients dans les 15 ou 16 jours suivant l'arrêt du traitement.

### **Système immunitaire**

Les corticostéroïdes possèdent des propriétés immunosuppressives. Les corticostéroïdes topiques peuvent diminuer la résistance aux infections, augmenter le risque d'infection opportuniste et également masquer certains signes d'infection. L'augmentation des doses de corticostéroïdes entraîne une augmentation du taux d'occurrence des complications infectieuses.

### **Ophthalmologie**

Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne doit pas être utilisé sur les plaques proches des yeux en raison du risque d'augmentation de la pression intraoculaire, de glaucome et de cataractes. Évitez tout contact du produit avec les yeux. En cas de contact, l'œil touché doit être rincé abondamment avec de l'eau.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures (en particulier chez les enfants), une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome avec des dommages possibles aux nerfs optiques, ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). Elle peut également augmenter le risque d'infections oculaires secondaires dues à des champignons ou à des virus.

Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres perturbations visuelles, on doit envisager d'orienter le patient vers un ophtalmologiste.

### **Sensibilité/résistance**

Si une irritation apparaît, il faut arrêter d'utiliser Clobex Vaporisateur à 0,05 % et instaurer un traitement approprié. Un diagnostic d'eczéma de contact allergique avec les corticostéroïdes est en général établi par l'absence de guérison plutôt que par l'observation d'une exacerbation clinique, comme c'est le cas avec la plupart des produits ne contenant pas de corticostéroïde.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée du potentiel tératogène du propionate de clobétasol n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits justifient le risque potentiel pour le fœtus. La portée de l'exposition pendant les essais cliniques avec Clobex Vaporisateur à 0,05 % a été très limitée (un cas).

**Femmes qui allaitent :** Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel et pourraient freiner la croissance, gêner la production de corticostéroïdes endogènes ou causer d'autres effets indésirables. On ignore si l'administration topique de corticostéroïdes peut s'accompagner d'une absorption suffisante dans la grande circulation pour produire des quantités décelables de ces agents dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque Clobex Vaporisateur à 0,05 % est administré à une femme qui allaite.

Le propionate de clobétasol ne doit pas être prescrit aux femmes qui allaitent à moins d'indication claire.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de Clobex Vaporisateur à 0,05 % ont été établies chez les patients de plus de 18 ans. Les données regroupées auprès des patients de moins de 18 ans restent insuffisantes. Étant donné que le rapport entre la superficie cutanée et la masse corporelle est plus élevé chez les patients pédiatriques, ces derniers présentent un risque plus élevé que les adultes de présenter une suppression de l'axe HHS et un syndrome de Cushing quand ils sont traités avec des corticostéroïdes topiques. Ils présentent donc aussi un plus grand risque d'insuffisance surrénalienne pendant ou après le traitement. Des effets indésirables, y compris des vergetures, ont été signalés lorsque les corticostéroïdes topiques étaient utilisés de façon inappropriée chez les nourrissons et les enfants.

L'utilisation n'est pas recommandée chez des patients de 2 à 18 ans et contre-indiquée chez des patients de moins de 2 ans.

On a signalé une suppression de l'axe HHS, un syndrome de Cushing, un retard de croissance staturale, un retard du gain de poids et une hypertension intracrânienne chez des enfants recevant des corticostéroïdes topiques. Une suppression surrénalienne chez les enfants se traduit par de faibles taux de cortisol plasmatique et une absence de réponse aux épreuves de stimulation par l'ACTH. L'hypertension intracrânienne se manifeste entre autres par un bombement des fontanelles, des céphalées et un œdème papillaire bilatéral.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les études cliniques réalisées avec Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes. En général, le choix de la dose pour un patient âgé doit être fait avec prudence, en tenant compte de l'incidence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affection concomitante ou de traitements médicamenteux concomitants.

**Insuffisance hépatique :** On doit faire preuve d'une prudence particulière en traitant des patients qui présentent un trouble hépatique grave ou un diabète grave, et les effets indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Les tests suivants peuvent être utiles pour évaluer la suppression de l'axe HHS chez les patients :

- épreuve de stimulation par l'ACTH
- analyse de taux du cortisol plasmatique du matin
- analyse du taux de cortisol libre urinaire

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % est la sensation de brûlure au point d'application. Les autres effets indésirables fréquents sont également locaux, y compris, le prurit, la sécheresse, la douleur, l'hyperpigmentation autour de la plaque en résolution, l'irritation et l'atrophie. La plupart des événements indésirables locaux ont été évalués comme étant légers à modérés et ne dépendaient pas de l'âge, de la race ou du sexe.

Un événement indésirable inattendu et grave, décrit par l'investigateur clinique comme pouvant être lié au traitement, a été signalé pendant le programme d'essais cliniques avec Clobex Vaporisateur à 0,05 %. Cet événement grave a été décrit comme un délire paranoïde chez un sujet présentant des antécédents d'utilisation intermittente de méthamphétamine pendant sept ans. Bien que le psychiatre traitant ait pensé que l'événement était lié à l'utilisation de méthamphétamine, l'investigateur n'a pas pu éliminer définitivement la possibilité d'un rapport avec le traitement avec la solution de propionate de clobétasol (c.-à-d. en vaporisateur).

L'absorption dans la grande circulation de corticostéroïdes topiques a produit une suppression réversible de l'axe HHS, des manifestations du syndrome de Cushing, d'hyperglycémie et de glycosurie chez certains patients.

Les effets indésirables locaux suivants, signalés lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques en général, peuvent survenir plus fréquemment en cas d'utilisation de pansements occlusifs, d'utilisation prolongée ou d'utilisation sur de grandes étendues cutanées, surtout quand on applique des corticostéroïdes très puissants, y compris le propionate de clobétasol. Ces effets incluent : irritation, sécheresse, démangeaisons, sensation de brûlure, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, dermatite de contact allergique, atrophie de la peau, atrophie des tissus sous-cutanés, télangiectasies, hypertrichose, changement de pigmentation, infection opportuniste, hypersensibilité, glaucome, vergetures et miliaire. Si le produit est appliqué sur le visage, de l'acné, une rosacée ou une dermatite périorale peuvent survenir. En cas d'utilisation de pansements occlusifs, des pustules, une miliaire, une folliculite et une pyodermite peuvent survenir. Dans de rares cas, on pense que le traitement du psoriasis par des corticostéroïdes très puissants administrés par voie générale ou par voie topique (ou son arrêt) a provoqué la forme pustuleuse de l'affection.

Un effet de rebond peut survenir à l'arrêt du traitement.

### **Réactions indésirables à un médicament observées au cours des essais cliniques**

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



Les données présentées au Tableau 1, ci-dessous, comprennent les données combinées tirées de deux études multicentriques, randomisées, à double insu, contrôlées par véhicule, menées chez des patients âgés de plus de 18 ans, présentant un psoriasis en plaques de modéré à grave. Clobex Vaporisateur à 0,05 % ou le véhicule du vaporisateur ont été appliqués deux fois par jour sur les régions touchées jusqu'à la guérison ou pendant un maximum de quatre semaines.

**Tableau 1 Événements indésirables liés au traitement (au moins pouvant y être liés) survenant chez  $\geq 1$  % des sujets dans au moins un groupe (études cliniques TI01-01008 et TI01-01010 combinées)**

	<b>Clobex Vaporisateur à 0,05 % n = 120 (%)</b>	<b>Véhicule du vaporisateur n = 120 (%)</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Atrophie au point d'application	0 (0 %)	1 (1 %)
Sensation de brûlure au point d'application	47 (39 %)	55 (46 %)
Prurit au point d'application	3 (3 %)	3 (3 %)
Sécheresse au point d'application	2 (2 %)	0 (0 %)
Irritation au point d'application	1 (1 %)	0 (0 %)
Douleur au point d'application	1 (1 %)	2 (2 %)
Changements de la pigmentation au point d'application	1 (1 %)	0 (0 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	1 (1 %)
Sensation de pression	0 (0 %)	1 (1 %)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur dans les extrémités	0 (0 %)	1 (1 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Eczéma craquelé	2 (2 %)	0 (0 %)
Aggravation du psoriasis	0 (0 %)	1 (1 %)

### **Résultats anormaux des tests hématologiques et biologiques**

Un sujet traité pendant quatre semaines par Clobex Vaporisateur à 0,05 % a présenté une augmentation du nombre de globules blancs, un symptôme décrit par l'investigateur comme pouvant être lié au traitement.

## **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance en postcommercialisation**

**Troubles oculaires :** Vision trouble.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Jusqu'à présent, aucune interaction documentée avec Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % n'a été établie.

### **Interactions médicament-médicament**

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies. Toutefois, étant donné la voie d'administration topique, de telles interactions semblent improbables.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le traitement doit être limité aux patients adultes âgés de 18 ans et plus.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % doit être appliqué deux fois par jour sur les régions touchées de la peau, en massant légèrement pour faire pénétrer complètement le produit. Se laver soigneusement les mains avec de l'eau après l'application.

Le traitement avec Clobex Vaporisateur à 0,05 % doit être limité à quatre semaines. Le traitement au-delà de deux semaines doit être limité à des lésions localisées de psoriasis en plaques de modéré à grave qui ne se sont pas suffisamment améliorées après les deux premières semaines de traitement avec Clobex Vaporisateur à 0,05 %.

La posologie totale du produit ne doit pas dépasser 50 ml par semaine en raison de la possibilité de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) par le médicament. Le traitement doit être arrêté dès que la maîtrise du psoriasis est obtenue. Si on n'observe aucune amélioration après deux semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.

Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % n'est pas indiqué pour l'utilisation à long terme. Il convient de recommander aux patients d'utiliser Clobex Vaporisateur pendant le minimum de temps nécessaire. L'utilisation intermittente n'a pas été étudiée.

Clobex Vaporisateur à 0,05 % ne doit pas être utilisé avec des pansements occlusifs.

### **Dose oubliée**

En cas de dose oubliée, Clobex Vaporisateur à 0,05 % doit être appliqué dès que possible quand le sujet se rend compte de son oubli. Si c'est presque le moment prévu pour l'application suivante, le sujet attendra l'heure prévue pour la dose suivante pour procéder à l'application. L'horaire régulier doit être repris par la suite.

### **Administration**

Clobex Vaporisateur à 0,05 % doit être appliqué deux fois par jour sur les régions touchées de la peau, en massant légèrement jusqu'à pénétration complète.

### **Comment utiliser Clobex Vaporisateur :**

Les instructions suivantes exposent brièvement l'utilisation appropriée de Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 %. L'élément supérieur de la pompe et le mécanisme de l'embout de pulvérisation orientable sont décrits dans la figure ci-dessous (Fig. 1).



Fig. 1

Quand vous recevez Clobex Vaporisateur, l'embout de pulvérisation orientable est en position « fermée » (voir Fig. 2).



Fig. 2

Pour utiliser Clobex Vaporisateur, suivez les étapes 1 à 3.

Étape 1 : Saisissez l'élément supérieur de la pompe d'une main et de l'autre main, pointez l'embout de pulvérisation orientable vers la région où vous voulez pulvériser le produit (voir Fig. 3). La pulvérisation sera libérée par l'orifice situé à l'extrémité de l'embout de pulvérisation orientable.



Fig. 3

Étape 2 : Pressez vers le bas l'élément supérieur de la pompe pour pulvériser Clobex Vaporisateur (voir Fig. 4).



Fig. 4

Étape 3 : Ne pulvérisiez que la quantité nécessaire pour couvrir la région touchée. Massez légèrement pour assurer une couverture uniforme. N'appliquez pas Clobex Vaporisateur sur le visage, les aisselles ou l'aîne et évitez le contact avec les yeux et les lèvres (voir Fig. 5). En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau.



Fig. 5

## SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage chronique ou de mésusage, les caractéristiques de l'hypercortisolisme peuvent apparaître. Dans cette situation, le traitement doit être arrêté progressivement. Cependant, en raison du risque de suppression surrénale aiguë, le traitement doit être arrêté progressivement sous la supervision d'un médecin (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le propionate de clobétasol est un corticostéroïde topique ultra-puissant. Comme d'autres corticostéroïdes topiques, le propionate de clobétasol possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Le mode d'activité anti-inflammatoire des stéroïdes topiques, en général, n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, on pense que les corticostéroïdes agissent par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, appelées collectivement lipocortines. On suppose que ces protéines contrôlent la biosynthèse de puissants médiateurs de

l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides des membranes cellulaires sous l'influence de la phospholipase A<sub>2</sub>.

### **Pharmacodynamie**

La capacité vasoconstrictrice de Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % est comparable à celle des formulations en crème de propionate de clobétasol et supérieure à celle de la crème d'amcinonide à 0,1 %.

### **Pharmacocinétique**

L'importance de l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques est déterminée par de nombreux facteurs, y compris le véhicule, l'intégrité de la barrière épidermique et l'utilisation de pansements occlusifs. Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par une peau normale intacte tandis que la présence d'inflammation et/ou d'autres affections cutanées peut augmenter l'absorption percutanée.

Une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques sont pris en charge par les voies pharmacocinétiques de la même façon que les corticostéroïdes administrés par voie générale. Ils sont métabolisés essentiellement dans le foie, avant d'être excrétés par les reins. De plus, certains corticostéroïdes, y compris le propionate de clobétasol et ses métabolites, sont également excrétés dans la bile.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas placer au réfrigérateur. Garder hermétiquement fermé. Le produit est inflammable et doit être gardé à distance d'une flamme nue ou d'une source de chaleur. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

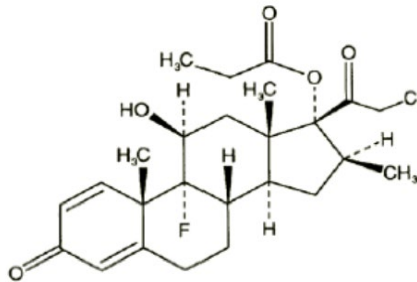
Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % est présenté en flacons de 59 ml (50 g). Chaque gramme contient 0,5 mg de propionate de clobétasol, dans un véhicule composé (% p/p) d'alcool (49,3 %), de myristate d'isopropyl (50,3 %), de laurylsulfate de sodium (0,1 %) et d'acide undécylénique (0,3 %). Chaque flacon de 59 ml est accompagné d'un vaporisateur (pompe) qui est fixé au flacon par le pharmacien avant la remise du produit. Chaque pulvérisation de la pompe libère environ 0,16 ml.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Propionate de clobétasol
Nom chimique :	21-chloro-9-fluoro-11 $\beta$ , 17-dihydroxy-16 $\beta$ -méthylpregna-1, 4- diene-3, 20-dione 17-propionate
Formule moléculaire :	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> ClFO <sub>5</sub> (N° de registre CAS 25122-46-7)
Masse moléculaire :	466,97 grammes/mole
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à presque blanche, insoluble dans l'eau; le point de fusion est d'environ 196 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques des études et modèle des essais

**Tableau 2** Résumé des données démographiques pour les essais cliniques dans le psoriasis en plaques modéré à grave

N° de l'étude	Modèle de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
TI01-01008	Comparaison multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	Application deux fois par jour d'une fine couche sur les plaques de psoriasis pendant un maximum de quatre semaines	120 (60/bras)	48 ans (de 21 à 76 ans)	72 H / 48 F
TI01-01010	Comparaison multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par véhicule, en groupes parallèles	Application deux fois par jour d'une fine couche sur les plaques de psoriasis pendant un maximum de quatre semaines	120 (60/groupe)	46 ans (de 18 à 81 ans)	36 H / 29 F

Deux études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par véhicule ont été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave couvrant au moins 2 % de la surface corporelle. Les patients ont été traités deux fois par jour pendant un maximum de quatre semaines, soit avec Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 %, soit avec le véhicule du vaporisateur.

### Résultats des études

Les évaluations d'efficacité étaient basées sur les évaluations des signes et symptômes du psoriasis faites par l'investigateur. Le critère d'efficacité primaire était le score de gravité globale, réparti en succès ou en échec. Le succès était défini comme un grade de 2 ou moins sur une échelle de 0 à 4 points à la semaine 2 ou avant et défini comme un grade de 1 ou moins sur une échelle de 0 à 4 points à la fin du traitement (semaine 4 ou par la suite).

**Tableau 3 Résultats des études TI01-01008 et TI01-01010, séparément et combinées, dans le psoriasis en plaques modéré à grave**

N° de l'étude	Critère d'évaluation primaire	Clobex Vaporisateur à 0,05 %	Véhicule du vaporisateur	Valeur d'importance sur le plan statistique <sup>c</sup>
TI01-01008	<b>Gravité globale – Semaine 2<sup>a</sup></b> Succès Échec	87 % 13 %	28 % 72 %	p < 0,001
	<b>Gravité globale – Semaine 4<sup>b</sup></b> Succès Échec	78 % 22 %	3 % 97 %	p < 0,001
TI01-01010	<b>Gravité globale – Semaine 2<sup>a</sup></b> Succès Échec	87 % 13 %	27 % 73 %	p < 0,001
	<b>Gravité globale – Semaine 4<sup>b</sup></b> Succès Échec	82 % 18 %	2 % 98 %	p < 0,001
Combinées	<b>Gravité globale – Semaine 2<sup>a</sup></b> Succès Échec	87 % 13 %	28 % 72 %	p < 0,001
	<b>Gravité globale – Semaine 4<sup>b</sup></b> Succès Échec	80 % 20 %	3 % 97 %	p < 0,001

a Le succès est défini comme un grade de 2 ou moins sur l'échelle de gravité globale de 0 à 4 points.

b Le succès est défini comme un grade de 1 ou moins sur l'échelle de gravité globale de 0 à 4 points.

c Valeur p évaluée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiée par centres d'études regroupés. L'analyse à la semaine 4 est considérée comme significative du point de vue statistique seulement si l'importance statistique est atteinte pour les analyses de la semaine 2 et celles de la semaine 4.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études chez les animaux

#### Pharmacodynamie

#### Études in vitro

Bien que le mode d'action du propionate de clobétasol n'ait pas été établi, on pense qu'il exerce son action par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A<sub>2</sub>, appelées collectivement lipocortines. La littérature médicale, notamment les travaux de Schimmer et Parker<sup>6</sup>, décrit ces protéines comme contrôlant la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. La libération physiologique de l'acide arachidonique



à partir des phospholipides des membranes cellulaires se fait sous l'influence de la phospholipase A<sub>2</sub>.

### Études in vivo

Des recherches dermatopharmacologiques ont été rapportées par Yawalkar et al.<sup>10</sup> sur le propionate de clobétasol comparé à deux autres corticostéroïdes topiques (le propionate d'halobétasol et l'hydrocortisone). Plusieurs modèles animaux comme celui de l'œdème de l'oreille induit par de l'huile crotonique chez le rat et la souris, et le test d'inhibition de dermatites causées par les rayons ultra-violetes chez le cobaye ont démontré les effets du propionate de clobétasol sur une inflammation topique non immune. Là encore, Yawalkar et ses collaborateurs<sup>10</sup> ont démontré les effets du propionate de clobétasol comparativement à ceux du propionate d'halobétasol et de l'hydrocortisone sur l'inflammation topique immune, dans des dermatites causées par l'oxazolone chez le rat et la souris. Bäck et Egelrud<sup>1</sup> ont utilisé un modèle de sensibilité de contact au chlorure de picryle pour démontrer que l'application topique de propionate de clobétasol supprimait complètement la réaction d'hypersensibilisation, entraînant une inhibition totale de l'œdème inflammatoire. L'inflammation était réduite en grande partie dans l'oreille témoin non traitée par le propionate de clobétasol, ce qui indique que le produit a un effet général en plus de son effet topique.

Le fait que le propionate de clobétasol puisse provoquer l'induction de 6 fois l'activité de l'éthoxycoumarine-O-déalkylase dans la peau<sup>2</sup> indique qu'il existe une possibilité d'interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments topiques qui pourraient être métabolisés par la même enzyme.

### Pharmacocinétique

Le métabolisme du propionate de clobétasol n'a jamais été entièrement caractérisé ni quantifié; on pense que son métabolisme est conforme à celui des corticostéroïdes administrés par voie générale. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes se fait par l'addition séquentielle d'atomes d'oxygène ou d'hydrogène suivie par la conjugaison pour former des dérivés solubles dans l'eau. La double liaison en position 4, 5 fait l'objet d'une réduction tant hépatique qu'extrahépatique pour produire des composés inertes. La réduction du groupe 3-cétone en groupe 3-hydroxyle ne survient que dans le foie. La plupart de ces composés réduits sont par la suite glycuconjugués ou sulfoconjugués dans le foie et, dans une moindre mesure, dans les reins. Ces esters sulfatés et ces glycuconjugués forment des dérivés solubles dans l'eau qui sont excrétés dans l'urine<sup>6</sup>.

Chez les espèces animales évaluées, la voie d'excrétion principale du propionate de clobétasol après application dermique était dans les matières fécales. Les totaux excrétés dans les matières fécales et dans l'urine jusqu'à la 96<sup>e</sup> heure après l'administration atteignaient 9,20 %, 1,22 % et 8,86 % de la radioactivité administrée pour la crème, l'onguent et la solution, respectivement. Les quantités restant dans l'organisme (à l'exclusion du site d'application) étaient de 0,92 %, 0,42 % et 2,85 % de la quantité administrée, respectivement. Ces résultats indiquaient qu'après application dermique, l'absorption était satisfaisante avec la crème et la solution mais pas avec l'onguent, et que, lorsque le médicament était administré sous forme de crème ou de solution (voie dermique), une concentration plasmatique raisonnable du médicament pouvait être maintenue pendant une longue période, même après une seule administration.

## **Études chez l'humain**

### *Pharmacodynamie*

#### *Études in vivo*

Les résultats d'une étude menée auprès de volontaires en bonne santé ont montré que la capacité vasoconstrictrice de Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % était comparable à celle d'une formulation en crème de propionate de clobétasol à 0,05 % et supérieure à celle de la crème d'aminonide à 0,1 %.

### *Pharmacocinétique*

On ne dispose d'aucune donnée sur la distribution des corticostéroïdes dans les organes du corps après une application topique chez l'humain. Néanmoins, une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques sont pris en charge par les voies pharmacocinétiques de la même façon que les corticostéroïdes administrés par voie générale. Les corticostéroïdes absorbés par la peau sont métabolisés essentiellement dans le foie, avant d'être excrétés par les reins. De plus, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

Si le propionate de clobétasol est absorbé par la peau, il sera métabolisé par le foie et excrété principalement par la bile, puis dans les matières fécales.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études chez l'humain**

Un test de 21 jours portant sur l'irritation cumulative a été effectué afin d'évaluer le potentiel du produit à l'étude, Clobex Vaporisateur (solution de propionate de clobétasol) à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur pour entraîner une irritation dermique à la suite d'applications répétées. Chaque sujet a reçu au total jusqu'à 18 applications de chaque produit, Clobex Vaporisateur à 0,05 %, l'excipient du vaporisateur et la solution de laurylsulfate de sodium à 0,5 % comme témoin positif sous des pansements occlusifs pendant une période de trois semaines. Les pansements contenant le produit à l'étude étaient placés sur le dos des sujets et laissés en place pendant 24 heures. Au moins cinq minutes après le retrait du pansement, les sites d'application étaient classifiés pour déterminer l'irritation. D'après les scores d'irritation cumulative enregistrés, Clobex Vaporisateur à 0,05 % et l'excipient du vaporisateur étaient classifiés comme étant légèrement irritants, tandis que le témoin positif était classifié comme étant extrêmement irritant.

Un test cutané avec applications répétées a été mené afin d'évaluer le potentiel de Clobex Vaporisateur à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur d'entraîner une irritation dermique et une allergie de contact à la suite d'applications répétées. Cette étude se composait de trois phases : i) une phase d'induction de trois semaines, ii) une période de repos de deux semaines et iii) une phase de provocation. Pendant la phase d'induction de trois semaines, les produits à l'étude ont été appliqués trois fois par semaine (les lundi, mercredi et vendredi). Après une période de repos

de deux semaines, on a procédé à une application de provocation de chaque produit à l'étude. Chaque sujet a reçu au total dix applications de chaque produit à l'étude pendant une période de six semaines.

Pendant la phase d'induction, la majorité des réactions étaient évaluées comme suit : aucun signe d'irritation, érythème léger ou érythème perceptible avec légère irritation. Pendant la phase de provocation, les deux produits à l'étude ont entraîné en général un érythème léger, et Clobex Vaporisateur à 0,05 % et l'excipient du vaporisateur étaient considérés par l'investigateur comme étant quelque peu irritants et non sensibilisants.

Une étude de phototoxicité a été menée afin d'évaluer le potentiel de phototoxicité de Clobex Vaporisateur à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur à la suite d'une exposition à la lumière UVA et UVB. L'investigateur a noté une réaction de grade 1 avec chacun des produits à l'étude lors de l'évaluation post-irradiation de 48 heures sur les sites irradiés. Tous les autres grades aux sites irradiés étaient nuls. Les scores pour tous les sites non irradiés et le site témoin irradié étaient également tous nuls. Clobex Vaporisateur à 0,05 % et l'excipient du vaporisateur ont été considérés par l'investigateur comme étant « non phototoxiques ».

Une étude sur la réaction de photosensibilité de contact a été menée afin d'évaluer l'innocuité et le risque de photosensibilité de contact de Clobex Vaporisateur à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur. Pendant la phase d'induction, toutes les réactions aux sites irradiés ont été évaluées comme suit : aucun signe d'irritation, léger érythème ou érythème perceptible avec légère irritation tant pour Clobex Vaporisateur à 0,05 % que pour l'excipient du vaporisateur. Aux sites non irradiés, la majorité des réactions étaient : aucun signe d'irritation ou érythème très léger, avec seulement peu d'érythème classifié comme perceptible, et une légère irritation pour les deux produits.

Pendant la phase de provocation, trois sujets traités par Clobex Vaporisateur à 0,05 % ont présenté un léger érythème classifié comme « aucun signe d'irritation » lors de l'évaluation finale des sites irradiés. Dans le groupe traité par l'excipient du vaporisateur, quatre sujets ont présenté une réaction classifiée comme « léger érythème » lors de la classification finale et cinq sujets ont présenté soit un léger érythème, soit un érythème perceptible avec irritation, classifié comme « aucun signe d'irritation » lors de la classification finale. Tant Clobex Vaporisateur à 0,05 % que l'excipient du vaporisateur ont été considérés par l'investigateur comme ne provoquant pas de réactions photoallergiques.

## **Études chez les animaux**

### *Toxicité aiguë*

Une toxicité aiguë a été déterminée chez la souris et le rat par voies sous-cutanée, orale et intrapéritonéale. Après avoir reçu une dose unique de différentes concentrations de propionate de clobétasol, les animaux ont été observés pendant trois semaines consécutives. La valeur de DL<sub>50</sub> obtenue par voie sous-cutanée chez la souris était de 81,7 mg/kg pour tous les animaux. Aucune souris n'est morte à la suite d'une administration par voie orale allant jusqu'à 3 g/kg. La DL<sub>50</sub> obtenue par voie intrapéritonéale chez la souris était de 156 mg/kg pour les mâles comparativement à 118 mg/kg pour les femelles. La DL<sub>50</sub> obtenue pour l'administration sous-

cutanée était de 397 mg/kg pour les rats mâles et de 366 mg/kg pour les rats femelles. Aucun rat n'est mort à la suite d'une administration par voie orale allant jusqu'à 3 g/kg. La DL<sub>50</sub> par voie intrapéritonéale pour les rats mâles était de 414 mg/kg comparativement à 351 mg/kg pour les rats femelles. (Kuramoto, 1975)

#### Toxicité de doses répétées

En utilisant Clobex Vaporisateur à 0,05 %, une dose sans effet observé (DSEO) de 150 mg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,9) a été établie pour la toxicité par voie générale dans une étude subchronique de 90 jours menée chez le microporc. Dans une étude de toxicité dermique réalisée auprès de miniporcs Hanford, des doses de 60, de 120 et de 240 mg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,3, de 0,65 et de 1,3, respectivement) de Clobex Vaporisateur à 0,05 % ont été appliquées pendant neuf mois, puis suivies d'une période de rétablissement d'un mois. Les baisses du poids corporel liées au traitement et les constatations histopathologiques ont empêché la détermination d'une DSEO dans cette étude.

Une étude d'irritation dermique de 90 jours a été menée chez des rats Sprague-Dawley. La concentration de propionate de clobétasol a été variée pour produire des vaporisations à 0,001 %, à 0,005 %, à 0,015 % et à 0,05 %. La posologie a fait l'objet d'une rotation entre deux sites d'application de 20 cm<sup>2</sup> sur le dos, et un volume constant de 0,16 ml/kg/dose (formulation de 800 mg/m<sup>2</sup>/dose) a été choisi en fonction des résultats d'une étude sur la plage posologique du véhicule qui avaient indiqué que le rat pouvait tolérer 0,24 ml/kg/dose pendant 14 jours. Les résultats de cette étude ont permis d'établir que la dose sans effet nocif observé (DSENO) s'établissait à 0,001 % ou 0,13 mg/kg (facteur d'innocuité de 0,007). Les effets relevés pendant le traitement ou à la fin du traitement étaient réversibles et la plupart s'étaient dissipés presque complètement à la fin d'une période de rétablissement d'un mois.

#### Cancérogénicité

Peu d'études sur les animaux ont été effectuées pour évaluer le potentiel cancérogène du myristate d'isopropyl, et il n'existe pas de données détaillées sur l'absorption dans la grande circulation pour ce composé chez les humains ou les animaux.

Aucune étude classique n'a été effectuée chez des animaux pour évaluer le potentiel cancérogène du propionate de clobétasol.

Une étude de 18 mois a été menée chez la souris afin d'évaluer le potentiel cancérogène du propionate de fluticasone (un corticostéroïde de puissance moyenne) administré par voie topique sous forme d'onguent à 0,05 %. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée dans cette étude. Aucun signe de lésions pré-néoplasiques n'a été relevé dans une étude de toxicité de 6 mois menée sur le propionate de clobétasol par voie sous-cutanée chez le rat.

#### Mutagénicité

Le propionate de clobétasol a donné des résultats négatifs dans le test *in vivo* du micronoyau sur des érythrocytes de mammifères et dans le test *in vitro* de détection des aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères.

### Toxicité reproductive

Les études de fécondité de segment I réalisées chez le rat après administration orale de doses allant jusqu'à 50 µg/kg par jour ont révélé une augmentation du nombre d'embryons résorbés et une diminution du nombre de fœtus vivants à la dose la plus élevée.

Dans une autre étude de segment I, des rats mâles ont reçu deux fois par jour des doses sous-cutanées instaurées 70 jours avant la cohabitation et maintenues jusqu'à la veille du sacrifice, et des rates ont reçu deux fois par jour des doses instaurées 15 jours avant la cohabitation et maintenues jusqu'au jour 7 de la gestation présumée. Une posologie de moins de 12,5 µg/kg/jour de propionate de clobétasol (facteur d'innocuité de 0,03) a été considérée comme étant la DSEO pour la toxicité générale paternelle et maternelle et la toxicité pour la reproduction masculine. La DSEO pour la reproduction féminine était de 12,5 µg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,03).

Des études de tératogénicité de segment II chez la souris, le rat et le lapin ont démontré que le propionate de clobétasol peut être tératogène lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée ou topique. Les anomalies observées comprennent l'immaturation fœtale et plusieurs malformations, la division palatine, le cranioschisis et des anomalies du squelette, en combinaison avec la toxicité maternelle. Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

Une étude de segment II a été menée chez le rat sur la lotion de propionate de clobétasol en application dermique à des doses de 0,05, de 0,15 et de 0,5 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle et fœtale proportionnelle à la dose a été observée, et une immaturité fœtale a été observée à toutes les doses. Diverses malformations fœtales ont été observées aux doses de 0,15 et de 0,5 mg/kg/jour, en combinaison avec la toxicité maternelle.

Dans une étude de segment III, les femelles ont reçu une dose de propionate de clobétasol en suspension dans une solution aqueuse de Tween<sup>®</sup> 80 à 0,04 %, administrée par voie sous-cutanée dès le jour 7 de la gestation présumée jusqu'au jour 20 du postpartum ou au jour 24 de la gestation présumée pour les rates qui n'avaient pas mis bas. La DSEO maternelle pour le propionate de clobétasol s'établissait à moins de 12,5 µg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,03) en raison de la diminution du gain pondéral corporel et de la consommation de nourriture pendant la période de gestation. La DSEO reproductive chez les femelles était de 25 µg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,07). La DSENO pour la viabilité et la croissance de la progéniture était de 12,5 µg/kg/jour (facteur d'innocuité de 0,03).

### Tolérance locale

Les résultats provenant des études spéciales de toxicité évaluant le risque d'irritation primaire dermique et oculaire ont montré que Clobex Vaporisateur à 0,05 % n'est ni irritant, ni sensibilisant pour la peau, mais produit une irritation modérée dans l'étude de l'irritation oculaire de Kay et Calandra.

## RÉFÉRENCES

1. BÄCK, O., EGELRUD, T. Topical glucocorticoids and suppression of contact sensitivity. A mouse bioassay of anti-inflammatory effects. *Br. J. Dermatol* 1985;112:539-545.
2. Finnen JM, Herdman ML, Shuster S. Induction of drug metabolizing enzymes in the skin by topical steroids. *J Steroid Biochem* 1984; 20:1169-1173.
3. Kuramoto M, Ishimura Y, Morimoto J, Lee SY, Okubo T. Study on the toxicity of clobetasol 17-propionate: 1. Acute toxicity by oral, subcutaneous and intraperitoneal applications and subacute and chronic toxicities by subcutaneous successive applications in rats. *Shikoku Igaku Zhassi* 1975a; 31(6):377-98.
4. Kuramoto M, Ishimura Y, Morimoto J, Lee SY, Okubo T. Study on the toxicity of clobetasol 17-propionate 2 - Toxicities of clobetasol 17-propionate by percutaneous successive one and three month applications in rats. *Shikoku Igaku Zhassi* 1975b;31(6):399-416.
5. Kuramoto M, Tanaka M, Ai S, Shigemi F, Takeda K, Oguro S, Matsuura H. Reproductive effects of clobetasol-17-propionate after administration to rats during the perinatal and lactation periods. *Kosi to Rinsho* 1977; 11(1):17-36.
6. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Extrait de : Hardman JG, Limbird LE, éd. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw Hill, 2001:1649-77.
7. Shimo T, Takahara Y, Noguchi Y, Mukawa A, Kato H, Ito Y. Comparative toxicity test of dexamethasone valerate (DV-17) and other steroid ointments in rats. *J Toxicol Sci* 1982;7 (Supp 1):15-33.
8. Étude TI01-01008. A Randomized, Double Blind, Vehicle Controlled, Parallel Group Study of the Safety and Efficacy of Clobetasol Propionate 0.05% Spray versus its Vehicle Spray in the Treatment of Plaque Psoriasis. (Données non publiées)
9. Étude TI01-01010. A Randomized, Double Blind, Vehicle Controlled, Parallel Group Study of the Safety and Efficacy of Clobetasol Propionate 0.05% Spray versus its Vehicle Spray in the Treatment of Plaque Psoriasis. (Données non publiées)
10. Yawalkar S, Wiesenberg-Boettcher I, Gibson JR, Siskin SB, Pignat W. Dermatopharmacologic investigations of halobetasol propionate in comparison with clobetasol 17-propionate. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(6):1137-44.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr CLOBEX<sup>MD</sup> VAPORISATEUR Solution de propionate de clobétasol

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

- le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

##### Mode d'action du médicament :

Clobex Vaporisateur agit en réduisant les rougeurs, la desquamation et les démangeaisons qui surviennent avec le psoriasis.

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

N'utilisez pas Clobex Vaporisateur :

- si vous êtes allergique au propionate de clobétasol, aux corticostéroïdes ou à l'un des autres ingrédients de Clobex Vaporisateur
- si vous avez une infection bactérienne, mycobactérienne (y compris la tuberculose) ou fongique de la peau
- si vous avez un virus (tel que l'herpès simplex, la varicelle ou la vaccine), une infection parasitaire ou des plaies qui sont devenues des ulcères
- sur les yeux ou les paupières

Clobex Vaporisateur ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 2 ans et n'est pas recommandé chez des enfants de moins de 18 ans.

##### Ingrédient médicamenteux :

propionate de clobétasol

##### Ingrédients non médicamenteux :

alcool, myristate d'isopropyle, laurylsulfate de sodium et acide undécylénique

##### Forme posologique :

Clobex Vaporisateur est une formulation à vaporiser pour la peau et est présenté en flacons de 59 ml (50 g). Chaque gramme de produit à vaporiser contient 0,5 mg de propionate de clobétasol.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Clobex Vaporisateur, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez une réponse immunitaire faible;
- vous présentez de la rosacée ou de l'acné vulgaire;
- vous devez subir une intervention chirurgicale, pour quelque raison que ce soit, y compris une intervention chirurgicale dentaire;
- vous avez des plaques autour de la bouche, des aisselles, de l'anus ou des organes génitaux;
- vous avez une infection fongique ou bactérienne;
- vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou prévoyez devenir enceinte, ou si vous allaitez. Votre médecin déterminera avec vous si les bienfaits du Vaporisateur Clobex l'emportent sur les risques de l'utiliser. Si possible, reportez le traitement par Clobex Vaporisateur après la naissance de votre bébé.

Clobex Vaporisateur n'est pas indiqué pour l'utilisation à long terme. Utilisez Clobex Vaporisateur pour la durée minimale nécessaire. Ne l'utilisez pas avec un pansement occlusif et ne l'appliquez pas sur une région étendue; son utilisation peut causer une suppression surrénalienne réversible (suppression de la fonction des glandes surrénales).

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue avec ce médicament, mais veuillez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits de santé naturels.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Clobex Vaporisateur est destiné uniquement à un usage topique. Il ne doit pas être utilisé par voie orale, dans les yeux ni sur les organes génitaux.**

Clobex Vaporisateur est inflammable. Évitez de l'utiliser près d'une source de chaleur ou d'une flamme nue.

Avant d'appliquer Clobex Vaporisateur, nettoyez l'endroit à traiter avec un nettoyant léger, séchez en tamponnant et attendez quelques minutes.

Le produit doit être utilisé selon les directives de votre médecin.

**Dose habituelle pour les adultes :**

Appliquez deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. N'utilisez que la quantité nécessaire pour couvrir les endroits touchés.

**Utilisation de Clobex Vaporisateur :**

Veillez lire les instructions suivantes avant d'utiliser Clobex Vaporisateur. Les termes décrits dans la figure ci-dessous (figure 1) vous aideront à comprendre ces instructions.



Fig. 1

Quand vous recevez Clobex Vaporisateur, l'embout de pulvérisation orientable est en position « fermée » (voir la figure 2).



Fig. 2

Pour utiliser Clobex Vaporisateur, suivez les étapes 1 à 3.

Étape 1 : Saisissez l'élément supérieur de la pompe d'une main et de l'autre main, pointez l'embout de pulvérisation orientable vers la région où vous voulez pulvériser le produit (voir la figure 3). La pulvérisation sera libérée par l'orifice situé à l'extrémité de l'embout de pulvérisation orientable.



Fig. 3

Étape 2 : Pressez vers le bas l'élément supérieur de la pompe pour pulvériser Clobex Vaporisateur (voir la figure 4).



Fig. 4

Étape 3 : Ne pulvérisez que la quantité nécessaire pour couvrir la région touchée. Massez légèrement pour assurer une couverture uniforme. Lavez-vous les mains après avoir utilisé Clobex Vaporisateur. N'appliquez pas Clobex Vaporisateur sur le visage, les aisselles ni sur l'aîne et évitez le contact avec les yeux et les lèvres (voir la figure 5). En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau.



Fig. 5

La dose unique maximale recommandée ne doit pas dépasser 3,6 ml (environ ¾ de cuillerée à thé), soit 23 pulvérisations (chaque pulvérisation de la pompe donne environ 0,16 ml).

Une application unique ne doit pas dépasser 20 % de la surface du corps.

**N'APPLIQUEZ PAS PLUS QUE LA QUANTITÉ PRESCRITE (50 g ou tout le contenu d'un vaporisateur par semaine au maximum).**

N'utilisez pas le produit avec des pansements occlusifs.

Cessez d'utiliser Clobex Vaporisateur dès que vos plaques sont guéries. Après quatre semaines d'utilisation, vous devez cesser d'utiliser le produit, même si vos plaques ne sont pas complètement guéries, et parler à votre médecin.



**Surdosage :**

Si un enfant ou vous-même avalez accidentellement Clobex Vaporisateur ou prenez une dose excessive, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié d'appliquer Clobex Vaporisateur à l'heure prévue, utilisez-le dès que vous y pensez. Reprenez ensuite votre calendrier d'application habituel. S'il est à peu près temps de prendre votre prochaine dose, alors appliquez seulement cette dose, et revenez à l'horaire normal le lendemain. Ne doublez pas la dose. Si vous avez oublié plusieurs doses, parlez-en à votre médecin.

symptômes du **syndrome de Cushing**. Cela est dû à une trop grande quantité de cortisol (une hormone) dans votre sang. Cela a également provoqué des taux élevés de sucre dans le sang (**hyperglycémie**) et des taux élevés de sucre dans les urines. Votre médecin procédera peut-être à des analyses spéciales de sang et d'urine pour vérifier la fonction de vos glandes surrénales, vos taux d'hormones et vos taux de sucre pendant que vous utilisez Clobex Vaporisateur.

Clobex Vaporisateur peut masquer des symptômes d'infection, peut rendre actives des infections inactives et peut causer des infections par des organismes habituellement inoffensifs en raison de la résistance plus faible du corps.

Si Clobex Vaporisateur est appliqué trop près des yeux ou des paupières, cela peut augmenter le risque de **glaucome** (pression oculaire accrue) et de **cataractes** (obscurcissement du cristallin).

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent comprendre ce qui suit :

- sensation de brûlure, douleur
- peau sèche, irritation cutanée
- démangeaisons, éruptions cutanées, rougeurs
- amincissement de la peau
- assombrissement de la peau autour de la plaque en cours de traitement
- inflammation et infection des follicules pileux (folliculite)
- télangiectasie
- vergetures

Clobex Vaporisateur peut être absorbé par la peau. Une trop grande quantité de Clobex Vaporisateur absorbée par la peau peut supprimer la fonction des glandes surrénales (**suppression surrénale**). Cela peut se produire si vous utilisez une trop grande quantité de Clobex Vaporisateur ou si vous l'utilisez pendant trop longtemps, mais aussi avec une utilisation appropriée. Si la fonction de vos glandes surrénales est supprimée, il se peut que ces organes ne se remettent pas à fonctionner immédiatement après que vous avez cessé d'utiliser Clobex Vaporisateur, ce qui pourrait empêcher votre organisme de réagir de manière adéquate au stress ou aux maladies. Cela peut également provoquer les

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et parlez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu courant	Suppression surrénalienne (étourdissements, nausées, vomissements, fièvre, douleurs thoraciques, peut entraîner la mort)			√
	Glaucome ou cataracte (vision trouble, douleur oculaire ou autres problèmes de vision)		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et parlez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Aggravation du psoriasis (plaques cutanées épaisses, squameuses et rouges)			√
Cicatrisation plus longue	√		
Syndrome de Cushing (gain de poids dans le haut du corps, enflure du visage, problèmes de peau, hirsutisme [croissance excessive des poils chez les femmes, acné, règles irrégulières], infections)			√
Hyperglycémie (taux élevés de sucre dans le sang) (augmentation de la soif/faim, mictions fréquentes, étourdissements, transpiration)		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et parlez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique (éruption cutanée urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer)			√
Dermatite allergique de contact (éruption cutanée rouge, démangeaisons, peau sèche et squameuse, suintement et croûtes, gonflement, sensibilité)		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de Clobex Vaporisateur, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne le mettez pas au réfrigérateur. Gardez le contenant hermétiquement fermé. Le liquide est inflammable, et il doit être gardé loin de toute source de chaleur ou de toute flamme.

Garder le produit en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé, si vous avez besoin d'information concernant la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document, ainsi que la monographie du produit, qui ont été préparés pour les professionnels de la santé, en vous adressant au commanditaire, Galderma Canada Inc., au :  
1 800 467-2081

Le présent dépliant a été préparé par Galderma Canada Inc.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> février 2021