

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE

Crème de clotrimazole et de dipropionate de bétaméthasone, USP
Clotrimazole à 1 % p/p / bétaméthasone à 0,05 % p/p (sous forme de
dipropionate de bétaméthasone)

Antifongique-corticostéroïde topique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de révision :
29 mars 2021

Numéro de la demande : 246369

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants.....	3
1.2 Personnes âgées	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1 Considérations posologiques	3
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	3
3.3 Administration	4
4 DOSE OUBLIÉE	4
5 SURDOSAGE	4
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
7.1 Populations particulières	6
7.1.1 Femmes enceintes	6
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables	7
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
9.1 Interactions médicament-médicament	8
9.2 Interactions médicament-plante médicinale	8
9.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	8
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	8
10.1 Mode d'action	8
10.2 Pharmacodynamique	8
10.3 Pharmacocinétique	9
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	9
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	10
13 MICROBIOLOGIE.....	11
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	12
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	15

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE (clotrimazole et dipropionate de bétaméthasone) est indiquée pour :

- le traitement local des dermatomycoses qui s'accompagnent d'un prurit inflammatoire, comme le pied d'athlète (*tinea pedis*), l'eczéma marginé de Hebra (*tinea cruris*) et la dermatophytie de la peau glabre (*tinea corporis*), causées par *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* et *Microsporum canis*.

1.1 Enfants

Enfants : D'après les données dont on dispose, l'innocuité et l'efficacité du dipropionate de bétaméthasone et du clotrimazole chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : On ne dispose pas de suffisamment de données qui laissent croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est contre-indiquée :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement;
- chez les personnes hypersensibles à d'autres corticostéroïdes ou imidazoles;
- dans le cas d'infections bactériennes et d'infections tuberculeuses non traitées de la peau, et dans certaines maladies virales comme l'herpès, la varicelle et la vaccine.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Ne pas appliquer TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE sous pansement occlusif.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

D'après les données dont on dispose, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation du dipropionate de bétaméthasone et du clotrimazole chez les enfants de moins de 12 ans (voir INDICATIONS).

3.3 Administration

Appliquer deux fois par jour, soir et matin, une mince couche de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE de manière à couvrir complètement la lésion et la surface avoisinante. La durée du traitement doit être la suivante : deux semaines dans le cas d'eczéma marginé de Hebra (*tinea cruris*) et de dermatophytie de la peau glabre (*tinea corporis*) et quatre semaines dans le cas du pied d'athlète (*tinea pedis*). Il n'est pas recommandé d'appliquer TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE plus de quatre semaines.

L'amélioration clinique, c'est-à-dire l'atténuation de l'érythème et du prurit, se manifeste habituellement en l'espace de trois à cinq jours. Dans le cas d'eczéma marginé de Hebra et de dermatophytie de la peau glabre, il y a lieu de revoir le diagnostic si aucune amélioration ne survient après une semaine de traitement avec TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE. Dans le cas du pied d'athlète, il faut poursuivre le traitement pendant deux semaines avant de prendre une décision. L'application de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE doit cesser si l'affection persiste plus de deux semaines (eczéma marginé de Hebra et dermatophytie de la peau glabre) et plus de quatre semaines (pied d'athlète). S'il y a lieu, on peut alors instaurer un autre traitement au moyen d'une préparation antifongique appropriée.

4 DOSE OUBLIÉE

Si une dose est omise, le patient doit reprendre l'horaire régulier à la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

Dipropionate de bétaméthasone :

L'usage excessif ou prolongé des corticostéroïdes topiques peut entraîner la suppression de la fonction hypophyso-surrénalienne qui se manifeste par une insuffisance surrénalienne secondaire et des signes d'hypercorticisme, y compris le syndrome de Cushing.

Clotrimazole :

Le surdosage par administration topique de clotrimazole est très improbable, étant donné que l'application sous pansement occlusif de clotrimazole marqué au ¹⁴C sur une peau intacte ou lésée pendant six heures n'a pas donné de quantités mesurables (limite minimale de détection 0,001 mcg/mL) de substance radioactive dans le sérum des sujets humains.

Traitement :

Dans le cas de surdosage par corticostéroïdes, un traitement symptomatique est indiqué. Les symptômes d'hypercorticisme aigu sont habituellement réversibles. Si nécessaire, il faut traiter le déséquilibre électrolytique. Dans les cas de toxicité chronique, on recommande le retrait graduel des corticostéroïdes.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème : dipropionate de bétaméthasone à 0,05 % et clotrimazole à 1,0 %	eau purifiée, alcool céstéarylique, vaseline blanche, huile minérale, cétomacrogol 1000, acide phosphorique, phosphate monobasique de sodium, propylèneglycol; alcool benzylique comme agent de conservation et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est une crème lisse, de couleur blanche, exempte de toute matière étrangère.

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est titrée à 10 mg de clotrimazole, USP et à 0,64 mg de dipropionate de bétaméthasone, USP (équivalent à 0,5 mg de bétaméthasone [0,05 %]) par gramme. Son excipient est une crème hydrophile émoullissante. Tubes de 15 et 50 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit aviser les patients d'informer les médecins qu'ils consultent de l'emploi antérieur de corticostéroïdes.

On ne doit pas employer de pansements occlusifs, car cela pourrait entraîner une absorption générale accrue de corticostéroïdes ou de clotrimazole topiques.

Si TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE (clotrimazole et dipropionate de bétaméthasone) produit une irritation ou une hypersensibilité, on doit cesser l'emploi et instaurer un traitement approprié.

Système endocrinien/métabolisme

Le passage de corticostéroïdes topiques dans la circulation générale provoque chez certains patients une inhibition réversible de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS), des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie.

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques sera plus marquée si l'on utilise ces médicaments pendant de longues périodes ou sur de grandes surfaces cutanées, ou encore si l'on emploie des corticostéroïdes plus actifs. Par conséquent, les patients recevant de fortes doses d'un corticostéroïde topique très actif ou devant être appliqué sur de grandes surfaces cutanées doivent être examinés périodiquement à la recherche de signes d'inhibition de l'axe HHS. Si ce

type de problème se manifeste, on doit tenter de cesser d'utiliser le médicament, d'en espacer les applications ou de le remplacer par un corticostéroïde moins actif.

En général, le rétablissement de la fonction HHS est rapide et complet après l'arrêt du traitement. Des signes et symptômes de privation stéroïdique peuvent parfois se présenter, ce qui exige l'administration compensatoire de corticostéroïdes par voie générale.

Surveillance et épreuves de laboratoire

En l'absence d'effet de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE, il y a lieu, avant de prescrire un autre traitement antimycosique, de confirmer le diagnostic par une nouvelle étude microbiologique afin d'écarter la possibilité que d'autres agents pathogènes soient en cause.

Les examens suivants peuvent être utiles pour savoir s'il y a ou non inhibition de la fonction HHS par le corticostéroïde :

dosage urinaire du cortisol libre
test de stimulation par l'ACTH

Yeux

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE n'étant pas formulé pour usage ophtalmique, on ne doit pas l'appliquer dans les yeux ni près des yeux.

Des cas de troubles de la vue peuvent être rapportés suite à l'utilisation de corticostéroïdes à action générale et topiques (y compris des corticostéroïdes intranasaux, inhalés et intraoculaires). Si un patient présente des symptômes, comme une vision brouillée ou d'autres troubles visuels, il faut considérer le diriger vers un ophtalmologiste afin que ce dernier puisse procéder à une évaluation des causes possibles des troubles de la vue qui pourraient comprendre une cataracte, un glaucome ou une maladie rare, comme la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportés après l'utilisation de corticostéroïdes à action générale et topiques.

Peau

Des précautions s'imposent lorsqu'on administre des corticostéroïdes topiques à des patients atteints de dermite de stase et d'autres maladies de la peau accompagnées d'une altération de la circulation.

L'emploi prolongé de préparations corticostéroïdes peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. Dans ce cas, il y a lieu de mettre fin au traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude valable et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes afin de déterminer si l'association clotrimazole-dipropionate de bétaméthasone pouvait avoir des effets tératogènes lorsqu'elle est appliquée sur la peau. Par conséquent, TARO-

CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE ne doit être employée pendant la grossesse que si les avantages thérapeutiques justifient les risques pour le fœtus.

Les femmes enceintes ne doivent pas appliquer de médicaments à base de corticostéroïdes sur des régions étendues, en grandes quantités, ni pendant de longues périodes.

7.1.2 Allaitement

Comme on ne sait pas si les ingrédients de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose en ce qui concerne l'emploi de ce médicament par des femmes allaitantes.

7.1.3 Enfants

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

L'utilisation de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE dans le traitement de l'érythème fessier du nourrisson n'est pas recommandée.

Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes aux effets des corticostéroïdes topiques sur l'axe HHS et au syndrome de Cushing parce que, chez eux, le rapport de la surface cutanée au poids corporel est plus élevé, ce qui entraîne une plus grande absorption du produit.

Des cas d'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS), de syndrome de Cushing et d'hypertension intracrânienne ont été signalés chez des enfants traités avec des corticostéroïdes topiques. L'inhibition surrénalienne chez les enfants se manifeste par un retard de croissance, un retard de gain de poids, de faibles taux de cortisol plasmatique et l'absence de réaction à la stimulation par l'ACTH. Parmi les manifestations d'hypertension intracrânienne, notons le bombement de la fontanelle, les céphalées et l'œdème papillaire bilatéral.

L'administration à des enfants de préparations dermatologiques contenant un corticostéroïde doit se limiter à la plus petite quantité dotée d'effet thérapeutique. La corticothérapie de longue durée peut entraver la croissance des enfants.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions suivantes ont été signalées lors de l'emploi du clotrimazole et du dipropionate de bétaméthasone : paresthésie chez cinq sujets sur 270 (1,85 %), éruption maculopapuleuse, œdème et infection secondaire dans un cas sur 270 (0,37 %) pour chacun de ces trois effets.

Lors de l'emploi du clotrimazole, on a fait état des réactions suivantes : érythème, picotements, vésication, desquamation, œdème, prurit, urticaire et irritation générale de la peau.

Les réactions indésirables locales suivantes, peu fréquentes, ont été signalées à la suite de l'application locale de corticostéroïdes conformément aux recommandations (effets nommés par ordre décroissant de fréquence) : sensation de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, folliculite, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermite péribuccale, dermite allergique de contact, macération de la peau, infection secondaire, atrophie cutanée, vergetures et miliaire.

Des effets indésirables généraux, comme la vision brouillée, ont également été rapportés avec l'utilisation de corticostéroïdes topiques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Les interactions du clotrimazole et du dipropionate de bétaméthasone avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.2 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du clotrimazole et du dipropionate de bétaméthasone avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du clotrimazole et du dipropionate de bétaméthasone avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Cette association médicamenteuse réunit l'activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse et vasoconstrictrice du dipropionate de bétaméthasone et l'activité antifongique du clotrimazole. Le clotrimazole exerce surtout un effet contre la division et la croissance des micro-organismes, probablement grâce à son action sur la membrane cellulaire.

10.2 Pharmacodynamique

Le dipropionate de bétaméthasone a été comparé à d'autres corticostéroïdes topiques fluorés, au moyen de l'épreuve de vasoconstriction de McKenzie-Stoughton. Dans cette épreuve, le dipropionate de bétaméthasone s'est avéré significativement plus actif ($p < 0,05$) que les substances suivantes : acétonide de fluocinolone, caproate de fluocortolone plus fluocortolone, pivalate de fluméthasone et valérate de bétaméthasone. Les résultats indiquent que le dipropionate de bétaméthasone est actif à la concentration de 0,000016 %, soit la plus faible concentration étudiée à faire preuve d'activité.

10.3 Pharmacocinétique

Dipropionate de bétaméthasone

Le dipropionate de bétaméthasone, comme c'est le cas avec les corticostéroïdes, est absorbé par la peau, et il se lie fortement et réversiblement aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé à la fois aux niveaux hépatique et extrahépatique et converti en des substances pour la plupart inactives. Il est presque entièrement excrété en l'espace de 72 heures.

Chez les rats et les souris à la peau intacte, il n'y a que 10 % de la dose de dipropionate de bétaméthasone qui soit absorbé. Sur la peau dont la couche cornée a été enlevée, la bétaméthasone est absorbée à 90 %. La portion de corticostéroïdes absorbée se répartit rapidement dans l'organisme et on la retrouve dans tous les organes 24 heures suivant l'administration. Au bout de 48 heures, près de 90 % de la dose de départ est excrétée et le reste se retrouve dans les organes du tube digestif et les reins. Chez les rongeurs, le dipropionate de bétaméthasone ou ses métabolites sont excrétés en majeure partie dans les fèces. Les taux élevés retrouvés dans les fèces indiquent que le dipropionate de bétaméthasone est métabolisé par le foie et excrété dans la bile. Les deux principaux métabolites du dipropionate de bétaméthasone se sont avérés être le 17-propionate de bétaméthasone et le 17-propionate de 6 bêta-hydroxybétaméthasone.

Clotrimazole

On a étudié l'absorption percutanée du clotrimazole chez les humains en marquant le produit par une substance radioactive (crème à 1 %). Les résultats démontrent que les plus grandes concentrations de clotrimazole demeurent dans l'épiderme, particulièrement dans la couche cornée. De très faibles taux du médicament ont été décelés dans les tissus sous-cutanés et, 48 heures après l'application, les concentrations sériques étaient au-dessous du taux de détection de la méthode de dosage (0,001 mg/L). L'examen des concentrations du médicament dans l'urine indiquait régulièrement une radioactivité restante inférieure à 0,5 %. Après insertion intravaginale d'un comprimé de 100 mg, l'absorption générale était négligeable, la concentration sérique moyenne 24 heures après l'insertion étant d'environ 0,03 mg/L. Cependant, lorsqu'il est pris par voie orale, le clotrimazole est rapidement et presque entièrement absorbé et réparti dans l'organisme en quelques heures. Les plus fortes concentrations du médicament ont été trouvées au niveau du foie, des tissus adipeux et de la peau. Chez le rat, le clotrimazole absorbé est éliminé principalement (plus de 90 %) dans les fèces en 48 heures. Chez l'humain, près de 25 % du médicament est excrété dans l'urine, le reste est excrété dans les fèces en six jours.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

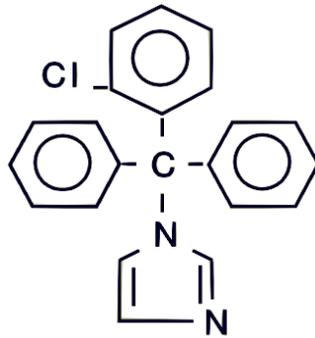
Substance pharmaceutique

Substance pharmaceutique : Clotrimazole

Nom propre : Clotrimazole

Nom chimique :
I. 1-[(2-Chlorophényl)diphényl méthyl]-1*H*-imidazole
II. 1-(*o*-Chloro- α, α ,-diphényl benzyl) imidazole

Formule de structure :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{17}ClN_2$

Masse moléculaire : 344,8 g/mol

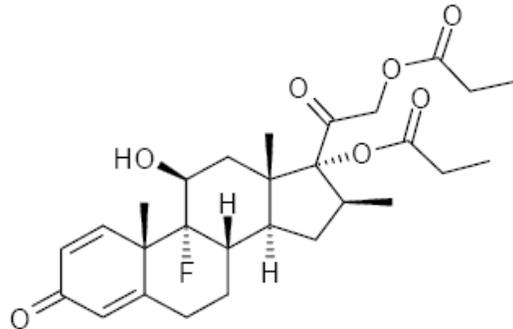
Description : Poudre de couleur blanche à blanc cassé

Substance pharmaceutique : Dipropionate de bétaméthasone

Nom propre : Dipropionate de bétaméthasone

Nom chimique : 17,21-dipropionate de 9-fluoro-11 β , 17,21-trihydroxy-16 β méthylpregna-1,4- diène-3,20-dione

Formule de structure :



Formule moléculaire : $C_{28}H_{37}FO_7$

Masse moléculaire : 504,6 g/mol

Description : Le dipropionate de bétaméthasone est une poudre de couleur blanche à blanc cassé

13 MICROBIOLOGIE

In vitro, le clotrimazole fait preuve d'activité fongistatique et fongicide contre les isolats des germes suivants : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* et *Microsporum canis*. En général, l'activité *in vitro* du clotrimazole correspond à celle du tolnaftate ou de la griséofulvine contre le mycélium des dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*).

Aux concentrations < 2 mcg/mL, le clotrimazole s'est révélé fongicide contre plusieurs isolats de *Candida albicans*, de *Trichophyton* sp., de *Microsporum* sp. et d'*Epidermophyton* sp. Aux concentrations < 5 mcg/mL, le clotrimazole s'est révélé fongistatique contre d'autres isolats de ces espèces. L'addition de sérum bovin au milieu de culture, à une concentration finale de 30 %, donne des CMI un peu plus élevées pour le clotrimazole.

Des études *in vivo* chez des cochons d'Inde infectés par *Trichophyton mentagrophytes* n'ont mis en évidence aucune perte mesurable d'activité du clotrimazole par suite de son association avec le dipropionate de bétaméthasone.

On n'a fait état d'aucune souche de champignons pouvant être dotée de résistance naturelle au clotrimazole.

Aucune résistance, en une seule ou en plusieurs étapes, n'est apparue au cours des passages successifs en culture de *Trichophyton mentagrophytes*.

Lors d'études sur son mécanisme d'action en cultures fongiques, le clotrimazole, à la concentration fongicide minimale, a provoqué une fuite des composés phosphorés intracellulaires dans le milieu de culture, ainsi qu'une rupture des acides nucléiques cellulaires et un flux accéléré du potassium. Ces deux phénomènes ont débuté rapidement et intensément lors de l'addition de médicament dans les cultures.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë :

La DL₅₀ de la crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole, administrée en une seule fois, par voie orale, à des souris et des rats, mâles et femelles, était supérieure à 40 mL/kg, équivalant à 35,2 g de crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole par kg. Les effets reliés au médicament qui ont été constatés 48 heures après la dose étaient les suivants : pelage rugueux, diarrhée, hypoactivité et hypothermie chez plusieurs rats. Une hypoactivité et un ptosis se sont produits au bout de quatre heures chez la plupart des souris traitées.

Études de toxicité dermique subaiguë (lapins) :

Pour ces deux études simultanées, on a utilisé des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à peau intacte ou abrasée. Dans chaque étude, 15 mâles et 15 femelles ont été répartis en cinq groupes (3 de chaque sexe par groupe). Chez deux de ces groupes, la dose de crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole appliquée sur environ 1,5 % et 10 % de la surface corporelle fut respectivement de 0,15 et 0,5 g/kg par jour (0,75 et 0,25 g/kg deux fois par jour) pendant 21 à 25 jours consécutifs. Deux autres groupes, servant de groupes témoins, étaient traités de la même manière, sur environ 10 % de la surface corporelle, soit avec le clotrimazole à 10 %, soit avec l'excipient de crème, à raison de 0,5 g/kg (dans les deux cas). Un cinquième groupe ne recevait aucun traitement. Les doses étaient à peu près de 9 à 31 fois plus élevées que la dose quotidienne proposée chez les humains.

Chez les lapins recevant dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole, les signes de l'activité corticoïde étaient les suivants : 1) perte myosquelettique progressive (légère à modérée pour les faibles doses et légère à grave pour les fortes doses); 2) distension de l'abdomen; 3) baisse légère de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes; 4) diminution de modérée à marquée des lymphocytes; 5) élévation de modérée à marquée du glucose sérique, des phosphatases alcalines, du TOG et du TGP; 6) élévation marginale de l'azote uréique sanguin. On a observé des signes d'irritation dermique minimale chez tous les lapins traités, y compris une irritation avec plissement et sécheresse de la peau et de brefs épisodes sporadiques d'érythème de très légers à modérés au siège d'application. En outre, une éruption intermittente de papules formant des croûtes fut notée chez la plupart des lapins témoins traités avec l'excipient et avec le clotrimazole. Par contre, dans le groupe dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole, des papules ne sont apparues que chez quatre lapins (forte dose, peau intacte). L'épaississement

cutané observé au lieu d'application chez tous les lapins traités avec le clotrimazole n'était présent chez aucun des autres lapins.

À l'autopsie, les principales modifications liées aux produits, chez les animaux traités avec dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole (faibles et fortes doses) étaient les suivantes : perte musculaire, foie hypertrophié, friable, pâle ou décoloré, réduction du volume de la rate, des ganglions lymphatiques, des testicules, du thymus, des glandes surrénales, de la prostate et de la glande thyroïde, reins pâles et amincissement de la peau au siège d'application.

Un épaissement cutané au lieu d'application a été constaté chez plusieurs sujets témoins traités avec l'excipient et chez la majorité des lapins du groupe témoin du clotrimazole. Chez les lapins traités à faibles ou fortes doses de dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole, on a noté une perte de poids absolu ou relatif pour les organes et tissus suivants : glandes surrénales, prostate, testicules et muscles squelettiques. Le poids des reins et du foie a par ailleurs augmenté chez ces groupes. Le changement pondéral des organes chez les lapins recevant le clotrimazole consistait en un accroissement du poids des glandes surrénales (peau abrasée seulement), des reins, du foie (peau abrasée seulement), de la prostate ainsi qu'une diminution de poids des testicules (peau intacte seulement).

L'examen histopathologique a révélé les changements suivants chez les lapins recevant de faibles et fortes doses de dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole: 1) atrophie du cortex surrénal; 2) résorption osseuse; 3) hypocellularité de la moelle osseuse; 4) atrophie du thymus, de la rate, des ganglions lymphatiques, des testicules et de la glande thyroïde; 5) dégénérescence musculaire (surtout chez les lapins recevant de fortes doses); 6) amincissement de l'épiderme non traité; 7) vacuolisation de l'épithélium tubulaire cortical des reins. De telles constatations, qui ne sont pas inattendues dans le cas d'une corticothérapie, furent constantes au cours de l'étude.

Ces données indiquent que la crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole, dans les conditions imposées par cette étude, fut relativement bien tolérée localement lors d'applications sur la peau intacte ou abrasée des lapins. En fait, l'irritation dermique s'est révélée moins grave avec la crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole qu'avec le clotrimazole seul. Comme prévu, les changements généraux observés avec la crème dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole étaient typiques de ceux constatés après administration topique de corticostéroïdes.

Reproduction et tératologie :

Dipropionate de bétaméthasone

Chez l'animal, on a constaté que le dipropionate de bétaméthasone affectait le développement fœtal de la même manière que le font les corticostéroïdes lorsqu'on les administre aux souris, aux rats et aux lapins à des doses dépassant la dose recommandée pour l'humain.

Les animaux furent traités au moyen de doses intramusculaires allant de 0,324 à 32,5 mg/kg pour les souris, de 1 à 2 mg/kg pour les rats et de 0,002 à 0,8 mg/kg pour les lapins.

Chez les rats, il n'y eut aucun signe d'effets secondaires ni pour les porteuses, ni pour les petits, mais chez les souris et les lapins, des effets tératogènes typiques des corticostéroïdes ont été notés.

Clotrimazole

Des études sur des rates gravides traitées au moyen de doses intravaginales allant jusqu'à 100 mg/kg n'ont révélé aucun signe de nocivité sur le fœtus attribuable au clotrimazole.

De fortes doses orales de clotrimazole, allant de 80 à 120 mg/kg, administrées à des rats et des souris, ont provoqué une embryotoxicité (probablement secondaire à une toxicité maternelle), des perturbations de l'accouplement, une diminution de la portée et du nombre viable de petits ainsi qu'une survie plus courte au sevrage. Par ailleurs, le clotrimazole ne s'est pas avéré tératogène chez les souris, les lapins et les rats à des doses orales respectives allant jusqu'à 200, 180 et 100 mg/kg. L'absorption orale chez le rat se situe à environ 90 % de la dose administrée.

Mutagénicité :

Lors des épreuves en vue de vérifier le pouvoir mutagène, les chromosomes de spermatophores de hamsters chinois, ayant reçu du clotrimazole, ont été examinés à la recherche de modifications structurales pendant la métaphase. Avant de procéder aux épreuves, les hamsters avaient reçu cinq doses orales de clotrimazole à raison de 100 mg par kilo de poids corporel. Les résultats de cette étude ont révélé que le clotrimazole n'avait pas de pouvoir mutagène.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE Crème de clotrimazole et de dipropionate de bétaméthasone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE.

Pourquoi TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est-il utilisé?

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est utilisé pour traiter les infections de la peau suivantes causées par un champignon :

- pied d'athlète (*tinea pedis*);
- eczéma marginé de Hebra (*tinea cruris*);
- dermatophytie de la peau glabre (*tinea corporis*).

Comment TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE agit-il?

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE contient deux médicaments, soit le dipropionate de bétaméthasone et le clotrimazole. Le clotrimazole entrave la croissance du champignon qui cause votre problème de peau. Le dipropionate de bétaméthasone réduit l'enflure, la rougeur et les démangeaisons de la peau.

Quels sont les ingrédients de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE?

Ingrédients médicinaux : dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole.

Ingrédients non médicinaux : eau purifiée, alcool cétostéarylique, vaseline blanche, huile minérale, cétomacrogol 1000, acide phosphorique, phosphate monobasique de sodium, propylèneglycol et alcool benzylique comme agent de conservation et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est offert sous la forme posologique qui suit :

En crème contenant du dipropionate de bétaméthasone à 0,05 % et du clotrimazole à 1,0 %.

N'utilisez pas TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE si vous :

- êtes allergique au dipropionate de bétaméthasone ou au clotrimazole;
- êtes allergique à tout autre ingrédient de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE ou à l'un des composants du contenant;
- êtes allergique à un médicament semblable à celui que contient TARO-

CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE, qu'on appelle un corticostéroïde ou un imidazole;

- avez une infection de la peau non traitée;
- avez certaines maladies virales, comme l'herpès, la varicelle ou la vaccine.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE peut être nocif pour le bébé à naître. Votre professionnel de la santé décidera si les bienfaits de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE l'emportent sur les risques potentiels pour le bébé à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez cesser d'allaiter ou cesser d'utiliser TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE;
- si vous souffrez de maladies de la peau causées par une mauvaise circulation sanguine, par exemple une maladie appelée dermatite de stase.

Autres mises en garde à connaître :

Utilisation chez les enfants :

On ne sait pas si TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE est sûr et efficace chez les enfants de moins de 12 ans. On doit restreindre l'utilisation de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE chez les enfants. L'utilisation à long terme de ce médicament pourrait avoir des répercussions sur les hormones de votre enfant et, ultimement, nuire à sa croissance et à son développement. La crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE ne doit pas être utilisée pour traiter l'érythème fessier ou une rougeur. Vous devez éviter d'appliquer la crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE sur la région en contact avec la couche d'un enfant.

Yeux :

N'utilisez pas TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE dans les yeux ni près des yeux. Parlez à votre professionnel de la santé si votre vision devient brouillée ou si vous présentez d'autres problèmes oculaires pendant que vous utilisez TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE.

Peau :

N'utilisez pas trop de crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE sur de grandes surfaces de votre corps. Parlez à votre professionnel de la santé si votre peau devient sensible, irritée ou extrêmement sèche; si elle est floconneuse ou pèle; ou si elle présente des vergetures (stries). Ces symptômes peuvent survenir lorsque vous utilisez TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE pendant une période prolongée.

Votre professionnel de la santé devra peut-être mettre fin à votre traitement.

L'utilisation de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE en trop grande quantité sur de grandes surfaces de la peau ou trop longtemps peut entraîner des problèmes graves. Ces problèmes comprennent une variation de vos taux d'hormones, le syndrome de Cushing (état caractérisé par la production d'une trop grande quantité de cortisol) et une variation de votre taux de sucre. Vous ne devez pas utiliser trop de crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE sur de grandes surfaces de votre peau. Parlez à votre professionnel de la santé si vous ne savez pas comment appliquer TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE de façon sécuritaire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine complémentaire.

Comment prendre TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE :

- Suivez toutes les directives que vous donne votre professionnel de la santé.
- Appliquez une mince couche sur la lésion et la surface avoisinante.
- Assurez-vous que la crème couvre toute la lésion.
- Évitez de recouvrir les surfaces traitées d'un bandage ou d'un pansement, ou de les envelopper de quelque manière que ce soit. Cela pourrait entraîner des effets secondaires graves.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer la crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE plus de quatre semaines.

Dose habituelle :

TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE doit être appliqué deux fois par jour, matin et soir. On l'applique habituellement pendant deux semaines en cas d'eczéma marginé de Hebra (*tinea cruris*) ou de dermatophytie de la peau glabre (*tinea corporis*). On l'applique habituellement pendant quatre semaines dans le cas du pied d'athlète (*tinea pedis*). Votre professionnel de la santé vous dira exactement combien de temps vous devrez utiliser TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE. Il n'est pas recommandé d'appliquer la crème TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE plus de quatre semaines.

Surdosage :

Si vous croyez avoir appliqué trop de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, appliquez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il convient de sauter la dose oubliée et d'appliquer seulement la dose habituelle. N'appliquez pas une dose double pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE ?

En utilisant TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE DIPROPIONATE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Sensation de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, formation d'ampoules, picotements, rougeur ou enflure de la peau
- Nouvelle infection de la peau
- Amincissement de la peau
- Enflure des follicules pileux
- Croissance excessive des cheveux
- Éruption d'acné causant une rougeur et un rougissement de la peau
- Plaques de peau plus pâle
- Rougeur autour de la bouche
- Éruptions cutanées
- Vergetures (stries)
- Desquamation (peau qui pèle)
- Urticaire
- Irritation générale de la peau
- Sensation de fourmillements sur la peau (paresthésie)
- Vision brouillée

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable qui n'a pas été mentionné dans ce dépliant ou qui vous empêche d'effectuer vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

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

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

Entreposage :

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de TARO-CLOTRIMAZOLE/BETAMETHASONE
DIPROPIONATE, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant au www.taro.ca, ou en téléphonant au 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 29 mars 2021