

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-CLOBETASOL SPRAY

Propionate de clobétasol en solution topique USP

0,05 % p/p

CORTICOSTÉROÏDE TOPIQUE

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE PRÉPARATION :
28 juillet 2021**

N° de contrôle : 253879

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie	02/2021
CONTRE-INDICATIONS	02/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	02/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme	02/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie	02/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie	02/2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique	02/2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Comment utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY	02/2021

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE.....	17
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	22

Pr APO-CLOBETASOL SPRAY

Propionate de clobétasol en solution topique USP

0,05 % p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Topique (vaporisateur)	Solution à 0,05 % p/p	Alcool éthylique, tétradécanoate d'isopropyle, laurylsulfate de sodium, acide undécylénique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-CLOBETASOL SPRAY (propionate de clobétasol en solution topique USP) à 0,05 % est indiqué pour :

- le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % n'est pas indiqué pour un usage prolongé. Il convient de recommander aux patients d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY pendant le minimum de temps nécessaire. L'utilisation intermittente n'a pas été étudiée.

APO-CLOBETASOL SPRAY est une préparation topique contenant un corticostéroïde ultra-puissant indiquée pour le traitement des sujets âgés de plus de 18 ans. Le traitement ne doit pas durer plus 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) :

On dispose de données limitées chez cette population de patients. 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 administré à des 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 préparation ou à un composant du

contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

- Les patients qui présentent des zones cutanées touchées par des infections bactériennes ou mycobactériennes (y compris la tuberculose de la peau), des infections fongiques touchant la peau, certaines maladies virales telles que 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.

On peut observer une hypersensibilité aux corticostéroïdes. APO-CLOBETASOL SPRAY (propionate de clobétasol en solution) à 0,05 % n'est pas recommandé chez les patients qui sont hypersensibles à d'autres corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes topiques se sont avérés pouvoir induire un rebond après l'arrêt du traitement, des rechutes, l'apparition d'une tolérance (tachyphylaxie) et l'apparition d'une toxicité locale ou systémique comme une atrophie cutanée, une infection (y compris des cas isolés d'infections systémiques), 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.

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une acné vulgaire, une rosacée ou une dermatite périorale.

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % ne doit pas être utilisé sous un pansement occlusif, sur de grandes surfaces cutanées ou sur le visage, les aisselles ou le scrotum, car l'absorption pourrait être suffisante pour entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne ainsi que d'autres effets généraux.

APO-CLOBETASOL SPRAY 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 modifications atrophiques, des télangiectasies ou une dermatite cortico-induite.

En présence d'infections fongiques, il faut instaurer un traitement antifongique approprié et cesser d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % jusqu'à la guérison de l'infection fongique. En présence d'une infection bactérienne, il faut instaurer un traitement par un agent antibactérien approprié. En l'absence d'une réponse favorable rapide, on interrompra l'utilisation

du APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % jusqu'à ce que l'infection bactérienne soit bien maîtrisée.

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Endocrinologie et métabolisme

Le propionate de clobétasol est un corticostéroïde topique très puissant qui supprime l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS).

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

L'absorption des corticostéroïdes topiques dans la grande circulation a entraîné une inhibition de la fonction surrénalienne réversible associée à un 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'emploi de stéroïdes plus puissants, l'application sur de grandes surfaces cutanées, l'usage prolongé et l'utilisation de pansements occlusifs. Les patients qui utilisent un stéroïde topique sur une grande surface cutanée ou sous un pansement occlusif doivent donc être évalués périodiquement afin de détecter tout signe d'inhibition de la fonction surrénalienne (voir la section **Surveillance et essais de laboratoire**). En cas d'inhibition de la fonction 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-hypophysio-surrénalien (HHS) est généralement rapide après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes topiques. Dans de rares cas, des signes et des symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïdienne peuvent survenir et nécessiter une supplémentation de corticostéroïdes par voie générale. Pour obtenir des renseignements sur la supplémentation par voie générale, consultez les monographies de ces produits.

Deux études visant à évaluer les effets de deux applications quotidiennes de propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % sur la fonction de l'axe HHS ont été menées 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 présenté une inhibition de la fonction surrénalienne après quatre semaines d'utilisation. Dans la seconde étude, quatre des 19 (21 %) patients du groupe de traitement de deux semaines et quatre des 17 (24 %) patients du groupe de traitement de quatre semaines ont présenté une inhibition de la fonction 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

L'APO-CLOBETASOL SPRAY 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. Éviter tout contact du médicament 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 pression intraoculaire accrue et un glaucome avec des lésions possibles aux nerfs optiques, ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale. Elle peut également augmenter le risque d'infections oculaires secondaires causées par des champignons ou des virus.

Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres perturbations visuelles, il faut envisager de l'orienter vers un ophtalmologiste.

Sensibilité/résistance

Si une irritation apparaît, il faut arrêter d'utiliser l' APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % et instaurer un traitement approprié. Un diagnostic de dermatite de contact allergique due aux 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 adéquate et bien contrôlée portant sur le potentiel tératogène du propionate de clobétasol n'a été menée chez les femmes enceintes. L' APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits justifient le risque potentiel pour le fœtus. Le degré d'exposition au cours des essais cliniques portant sur le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % était très limité (un cas).

Femmes qui allaitent : Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel et pourraient inhiber la croissance, perturber la production de corticostéroïdes endogènes ou entraîner 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 d' APO-CLOBETASOL SPRAY 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 qu'il ne soit clairement indiqué.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % ont été établies chez les patients de plus de 18 ans. Les données obtenues auprès des patients de moins de 18 ans restent insuffisantes. Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et le poids corporel est plus élevé chez les enfants, ces derniers présentent un risque plus élevé que les adultes de présenter une inhibition de l'axe HHS et un syndrome de Cushing quand ils sont traités par des corticostéroïdes topiques. Ils présentent donc aussi un plus grand risque d'insuffisance surrénalienne pendant et/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 chez les patients âgés de 2 à 18 ans n'est pas recommandée, et elle est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.

On a signalé une inhibition de l'axe HHS, un syndrome de Cushing, un retard de croissance staturale, un retard du gain pondéral et une hypertension intracrânienne chez des enfants recevant des corticostéroïdes topiques. L'inhibition de la fonction surrénalienne chez les enfants se traduit par de faibles taux de cortisol plasmatique et une absence de réponse au test 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 portant sur le propionate de clobétasol en solution topique 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 la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affection concomitante ou de traitements médicamenteux concomitants.

Insuffisance hépatique : Les patients atteints d'une dysfonction hépatique grave et d'un diabète sucré grave doivent être traités avec une prudence particulière et faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout effet secondaire.

Surveillance et essais de laboratoire

Les tests suivants peuvent être utiles pour détecter une inhibition de l'axe HHS chez les patients :

- test 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 du médicament

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % est la sensation de brûlure au site d'application. Les autres effets indésirables fréquents sont également locaux et comprennent le prurit, la sécheresse, la douleur, l'hyperpigmentation autour de la plaque en voie de guérison, l'irritation et l'atrophie. La plupart des événements indésirables locaux ont été évalués comme étant légers à modérés et n'étaient pas affectés par l'âge, la race ou le 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 portant sur le propionate de clobétasol en solution topique 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 lien avec le traitement par le propionate de clobétasol en solution (c.-à-d. en

vaporisateur).

L'absorption de corticostéroïdes topiques dans la grande circulation a produit une inhibition 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'emploi de corticostéroïdes topiques en général, peuvent survenir plus fréquemment en cas d'utilisation de pansements occlusifs, d'usage prolongé ou d'application sur de grandes surfaces cutanées, surtout quand on applique des corticostéroïdes plus 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, une rosacée ou une dermatite périorale peuvent apparaître. En cas d'utilisation de pansements occlusifs, des pustules, une miliaire, une folliculite et une pyodermite peuvent survenir. On pense que le traitement du psoriasis par des corticostéroïdes très puissants administrés par voie générale ou par voie topique (ou l'arrêt du traitement) a pu, dans de rares cas, provoquer la forme pustuleuse de l'affection.

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Les données présentées au Tableau 1 ci-dessous comprennent les données combinées de deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par excipient, menées chez des patients âgés de plus de 18 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à grave. Le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % ou l'excipient du vaporisateur ont été appliqués deux fois par jour sur les régions affectées jusqu'à la guérison ou pendant un maximum de quatre semaines.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement (ou du moins pouvant y être liés) survenant chez ≥ 1 % des sujets dans au moins un groupe (données combinées des études cliniques TI01-01008 et TI01-01010)

	Propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % n = 120 (%)	Excipient du vaporisateur n = 120 (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		

	Propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % n = 120 (%)	Excipient du vaporisateur n = 120 (%)
Atrophie au site d'application	0 (0 %)	1 (1 %)
Sensation de brûlure au site d'application	47 (39 %)	55 (46 %)
Prurit au site d'application	3 (3 %)	3 (3 %)
Sécheresse au site d'application	2 (2 %)	0 (0 %)
Irritation au site d'application	1 (1 %)	0 (0 %)
Douleur au site d'application	1 (1 %)	2 (2 %)
Changements de la pigmentation au site d'application	1 (1 %)	0 (0 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	1 (1 %)
Sensation de pression	0 (0 %)	1 (1 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur dans les extrémités	0 (0 %)	1 (1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Eczéma craquelé	2 (2 %)	0 (0 %)
Aggravation du psoriasis	0 (0 %)	1 (1 %)

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Un sujet traité pendant quatre semaines par le propionate de clobétasol en solution topique 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 signalés après la commercialisation du produit

Troubles oculaires : Vision trouble.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Jusqu'à présent, aucune interaction avec le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % n'a été documentée.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie. Toutefois, le médicament étant administré par voie topique, de telles interactions semblent improbables.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec les essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % doit être appliqué deux fois par jour sur les régions cutanées affectées, en massant légèrement pour faire pénétrer complètement le produit. Se laver soigneusement les mains avec de l'eau après l'application.

La durée du traitement par APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % ne doit pas excéder quatre semaines. Au-delà de deux semaines de traitement, l'application doit être limitée aux lésions localisées de psoriasis en plaques modéré à grave en l'absence d'une amélioration suffisante après les deux premières semaines de traitement par APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 %.

La posologie totale du produit ne doit pas dépasser 50 mL par semaine en raison de la possibilité d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) par le médicament. Lorsque le psoriasis est maîtrisé, le traitement doit être arrêté. Si on n'observe aucune amélioration après deux semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.

APO-CLOBETASOL SPRAY (propionate de clobétasol en solution), à 0,05 % n'est pas indiqué pour un usage prolongé. Il convient de recommander aux patients d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY pendant le minimum de temps nécessaire. L'utilisation intermittente n'a pas été étudiée.

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % ne doit pas être utilisé avec des pansements occlusifs.

Dose oubliée

En cas de dose oubliée, APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % doit être appliqué le plus tôt possible dès que l'oubli a été constaté. S'il est presque temps d'appliquer la dose suivante, le sujet devra attendre l'heure prévue pour procéder à l'application suivante. Il conviendra de revenir à l'horaire habituel d'application par la suite.

Administration

APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % doit être appliqué deux fois par jour sur les régions cutanées affectées, en massant légèrement jusqu'à pénétration complète.

Comment utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY :

Les instructions suivantes décrivent brièvement l'utilisation appropriée d'APO-CLOBETASOL

SPRAY 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).

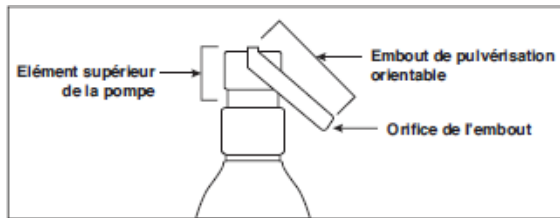


Fig. 1

Quand vous recevez APO-CLOBETASOL SPRAY, l'embout de pulvérisation orientable est en position « fermée » (voir Fig. 2).

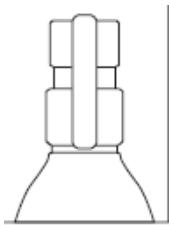


Fig. 2

Pour utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY, 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.

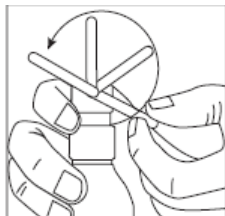


Fig. 3

Étape 2 : Pressez vers le bas l'élément supérieur de la pompe pour pulvériser APO-CLOBETASOL SPRAY (voir Fig. 4).

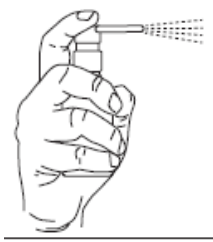


Fig. 4

Étape 3 : Ne pulvérisez que la quantité nécessaire pour couvrir la région affectée. Massez légèrement pour assurer une couverture uniforme. N'appliquez pas APO-CLOBETASOL SPRAY sur le visage, les aisselles ou l'aîne et évitez le contact avec les yeux et les lèvres (voir Fig. 5).

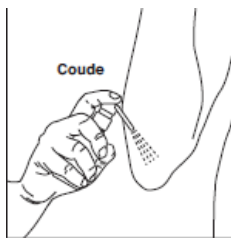


Fig. 5

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, il faut arrêter le traitement graduellement. Toutefois, en raison du risque de suppression surrénalienne aiguë, il faut le faire graduellement sous surveillance médicale (voir **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. En général, le mode d'activité anti-inflammatoire des stéroïdes topiques n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, on pense que les corticostéroïdes agissent par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A₂, 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 A₂.

Pharmacodynamie

La capacité vasoconstrictrice du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % est comparable à celle des préparations de propionate de clobétasol en crème et supérieure à celle de l'amcinonide en crème à 0,1 %.

Pharmacocinétique

Le degré d'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques est déterminé par de nombreux facteurs, y compris l'excipient, 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 essentiellement métabolisés 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 entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Ne pas réfrigérer. Garder la bouteille hermétiquement fermée. Le produit est inflammable et doit être tenu à l'écart de la chaleur ou des flammes nues. Gardez-le en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Jeter 28 jours après avoir reçu du pharmacien.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

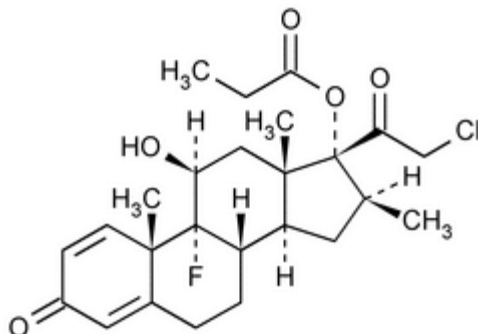
APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 % est offert en bouteilles de 59 mL (50 g). Chaque gramme contient 0,5 mg de propionate de clobétasol, un liquide limpide et incolore, dans un excipient composé (% p/p) d'alcool éthylique, de tétradécanoate d'isopropyl, de sulfate sodique de lauryl et d'acide undécylénique. Chaque bouteille de 59 mL est accompagnée d'un vaporisateur (pompe) qui est fixé à la bouteille par le pharmacien avant la remise du produit. Chaque pulvérisation de la pompe libère environ 0,16 mL de produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	propionate de clobétasol USP
Nom chimique :	pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-chloro-9-fluoro-11-hydroxy-16-méthyl-17-(1-oxopropoxy)-,(11 β , 16 β)-; 21-chloro-9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -méthylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17-propionate
Formule moléculaire	C ₂₅ H ₃₂ ClFO ₅ (N° de registre CAS 25122-46-7)
Masse moléculaire :	466.97 g/mole
Formule développée :	



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

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 2 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur le psoriasis en plaques modéré à grave

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
TI01-01008	Étude comparative multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par excipient, 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)	48 ans (21 à 76 ans)	72 H / 48 F
TI01-01010	Étude comparative multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par excipient, 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 (18 à 81 ans)	36 H / 29 F

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par excipient 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 par le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 %, soit par l'excipient du vaporisateur.

Résultats des études

Les évaluations de l'efficacité étaient basées sur les évaluations des signes et symptômes du psoriasis faites par l'investigateur. Le principal critère d'efficacité était le score global de sévérité de la maladie, correspondant au succès ou à l'échec du traitement. Le succès était défini comme un grade inférieur ou égal à 2 sur une échelle de 0 à 4 points jusqu'à la semaine 2 et défini comme un grade inférieur ou égal à 1 sur une échelle de 0 à 4 points à la fin du traitement (semaine 4 ou par la suite).

Table 3 : Résultats des études TI01-01008 et TI01-01010, examinée séparément et de façon combinée, sur le psoriasis en plaques modéré à grave

N° de l'étude	Principal critère d'évaluation	Propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 %	Excipient du vaporisateur	Signification statistique ^c
TI01-01008	Sévérité globale de la maladie – Semaine 2^a Succès Échec	87 % 13 %	28 % 72 %	$p < 0,001$
	Sévérité globale de la maladie – Semaine 4^b Succès Échec	78 % 22 %	3 % 97 %	$p < 0,001$
TI01-01010	Sévérité globale de la maladie – Semaine 2^a Succès Échec	87 % 13 %	27 % 73 %	$p < 0,001$
	Sévérité globale de la maladie – Semaine 4^b Succès Échec	82 % 18 %	2 % 98 %	$p < 0,001$
Combinées	Sévérité globale de la maladie – Semaine 2^a Succès Échec	87 % 13 %	28 % 72 %	$p < 0,001$
	Sévérité globale de la maladie – Semaine 4^b Succès Échec	80 % 20 %	3 % 97 %	$p < 0,001$

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

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

c Valeur p fondée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par centres d'études regroupés. L'analyse de la semaine 4 est considérée comme statistiquement significative seulement si l'importance statistique est atteinte pour les analyses de la semaine 2 et celles de la semaine 4.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

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 A₂, appelées collectivement lipocortines. La littérature médicale, notamment les travaux de Schimmer et Parker⁶, 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 A₂.

Études in vivo

Yawalkar *et al.*¹⁰ ont publié les résultats des études de dermatopharmacologie comparant le propionate de clobétasol 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 al.*¹⁰ ont démontré les effets du propionate de clobétasol comparativement à ceux du propionate d'halobétasol et de l'hydrocortisone sur l'inflammation topique immune, en présence de dermatites causées par l'oxazolone chez le rat et la souris. Bäck et Egelrud¹ 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. Dans l'oreille témoin non traitée, l'inflammation était réduite en grande partie 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 peau² indique qu'il existe une possibilité d'interaction médicament-médicament 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 implique 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 glycuconjugés ou sulfoconjugés dans le foie et, dans une moindre mesure, dans les reins. Ces esters sulfatés et ces glycuconjugés forment des dérivés solubles dans l'eau qui sont excrétés dans l'urine⁶.

Chez les espèces animales évaluées, le propionate de clobétasol après application dermique était principalement excrété dans les matières fécales. Les quantités totales excrétées dans les matières fécales et dans l'urine jusqu'à la 96^e 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 (par voie cutanée), 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 chez des volontaires en bonne santé ont montré que la capacité vasoconstrictrice du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % était comparable à celle d'une préparation de propionate de clobétasol en crème à 0,05 % et supérieure à celle de l'amcinonide en crème 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 essentiellement métabolisés dans le foie, avant d'être excrétés par les reins. De plus, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

Une fois absorbé par la peau, le propionate de clobétasol est métabolisé dans le foie et excrété principalement dans 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 étudié, le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 %, et de l'excipient du vaporisateur pour entraîner une irritation cutanée à la suite d'applications répétées. Chaque sujet recevait au total jusqu'à 18 applications de chaque produit, le propionate de clobétasol en solution topique 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 étudié 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 évalués selon leur degré d'irritation. D'après les scores d'irritation cumulative enregistrés, le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % et l'excipient du vaporisateur étaient considérés comme étant légèrement irritants, tandis que le témoin positif était considéré comme étant extrêmement irritant.

Un test épicutané de provocation répétée a été effectué afin d'évaluer le potentiel du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur pour entraîner une irritation cutanée et une allergie de contact à la suite d'applications répétées. Cette étude comportait trois phases : a) une phase d'induction de trois semaines, b) une période de repos de deux semaines et c) une phase de provocation. Pendant la phase d'induction de trois semaines, les produits étudiés ont été appliqués trois fois par semaine (les lundi, mercredi et vendredi). Après une période de repos de deux semaines, on a procédé à des tests de provocation

consistant en une application de chaque produit étudié. Chaque sujet recevait au total dix applications de chaque produit étudié pendant une période de six semaines.

Pendant la phase d'induction, la majorité des réactions étaient évaluées comme suit : « pas de signe d'irritation », « érythème léger » ou « érythème marqué avec légère irritation ». Pendant la phase de provocation, les deux produits étudiés ont entraîné en général un érythème léger, et le propionate de clobétasol en solution topique 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 du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % et de l'excipient du vaporisateur à la suite d'une exposition aux rayons UVA et UVB. L'investigateur a noté une réaction de grade 1 avec chacun des produits étudiés 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. Le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % et l'excipient du vaporisateur ont été considérés par l'investigateur comme étant « non phototoxiques ».

Une étude de photosensibilité de contact a été menée afin d'évaluer l'innocuité et le risque de photosensibilité de contact du propionate de clobétasol en solution topique 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 marqué avec légère irritation » tant pour le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % que pour l'excipient du vaporisateur. Aux sites non irradiés, la majorité des réactions étaient les suivantes : « aucun signe d'irritation » ou « érythème très léger », « érythème marqué » dans de rares cas et une légère irritation pour les deux produits.

Pendant la phase de provocation, trois sujets traités par le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % ont présenté un léger érythème classé dans la catégorie « aucun signe d'irritation » lors de l'évaluation finale des sites irradiés. Dans le groupe recevant l'excipient du vaporisateur, quatre sujets ont présenté une réaction classée dans la catégorie « léger érythème » lors de l'évaluation finale et cinq sujets ont présenté soit un léger érythème, soit un érythème marqué avec irritation, classé dans la catégorie « aucun signe d'irritation » lors de l'évaluation finale. Tant le propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % que l'excipient du vaporisateur ont été considérés par l'investigateur comme ne provoquant pas de réactions photoallergiques.

Études chez l'animal

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été évaluée 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 LD₅₀ obtenue par la voie sous-cutanée chez la souris a été de 81,7 mg/kg pour tous les animaux. Aucune souris n'est morte après l'administration orale d'une dose allant jusqu'à 3 g/kg. La LD₅₀ obtenue par la voie intrapéritonéale chez la souris a été de 156 mg/kg chez le mâle et de 118 mg/kg chez la femelle. La LD₅₀ par la voie sous-cutanée pour le rat a été de 397 mg/kg chez le mâle et de 366 mg/kg chez la femelle. Aucun des rats n'a succombé après l'administration d'une dose orale allant jusqu'à 3 g/kg. La LD₅₀ par la voie intrapéritonéale a été de 414 mg/kg pour le rat mâle et de 351 mg/kg chez la femelle (Kuramoto 1975).

Toxicité de doses répétées

Une étude subchronique de 90 jours portant sur l'utilisation du propionate de clobétasol en solution topique à 0,05 % chez des porcs miniatures a permis d'établir une dose sans effet observé (DSEO) de 150 mg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,9) pour la toxicité par voie générale. Dans une étude de toxicité cutanée réalisée auprès de porcs miniatures Hanford, des doses de 60, 120 et 240 mg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,3, 0,65, 1,3, respectivement) de propionate de clobétasol en solution topique 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 cutanée de 90 jours a été menée chez des rats Sprague-Dawley. On a utilisé diverses concentrations de propionate de clobétasol pour produire des vaporisations à 0,001 %, 0,005 %, 0,015 % et 0,05 %. La posologie a fait l'objet d'une rotation entre deux sites d'application de 20 cm² sur le dos et un volume constant de 0,16 mL/kg/dose (formulation de 800 mg/m²/dose) a été choisi en fonction des résultats de l'étude de détermination de l'intervalle posologique de l'excipient qui avaient indiqué que le rat pouvait tolérer 0,24 mL/kg/dose pendant 14 jours. Les résultats de cette étude ont permis de conclure que la dose sans effet nocif observé (DSENO) s'établissait à 0,001 % ou 0,13 mg/kg (facteur de sécurité de 0,007). Les effets observés 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 ont été menées sur le potentiel cancérogène du tétradécanoate d'isopropyl chez l'animal et il n'existe pas de données détaillées sur l'absorption de ce composé dans la grande circulation chez les humains ou les animaux.

Aucune étude classique n'a été menée sur le potentiel cancérogène du propionate de clobétasol chez l'animal.

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 carcinogénicité n'a été constatée dans cette étude. Aucun signe de lésions pré-néoplasiques n'a été relevé dans le cadre d'une étude de toxicité de 6 mois menée sur l'administration sous-cutanée de propionate de clobétasol chez le rat.

Mutagénicité

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

Toxicité reproductive

Les études de segment I sur la fertilité menées chez le rat après administration orale de doses allant jusqu'à 50 mcg/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 dose de moins de 12,5 mcg/kg/jour de propionate de clobéatasol (facteur de sécurité de 0,03) a été considérée comme étant la DSEO pour la toxicité générale paternelle et maternelle et pour la toxicité reproductive du mâle. La DSEO pour la toxicité reproductive de la femelle a été de 12,5 mcg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,03).

Des études de segment II sur la tératogénicité menées chez la souris, le rat et le lapin ont montré que le propionate de clobéatasol était tératogène en administration sous-cutanée ou topique. Les anomalies observées ont été associées à la toxicité maternelle et elles comprennent l'immaturation fœtale et plusieurs malformations, des cas de fente palatine, de cranioschisis et d'anomalies du squelette. Aucune étude adéquate 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 clobéatasol en application dermique à des doses de 0,05, 0,15 et 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. On a observé diverses malformations fœtales associées à la toxicité maternelle aux doses de 0,15 et de 0,5 mg/kg/jour.

Dans une étude de segment III, les femelles ont reçu une dose de propionate de clobéatasol en suspension dans une solution saline de Tween[®] 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 clobéatasol s'établissait à moins de 12,5 mcg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,03) en raison de la diminution du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture pendant la période de gestation. La DSEO reproductive chez les femelles était de 25 mcg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,07). La DSENO pour la viabilité et la croissance de la progéniture était de 12,5 mcg/kg/jour (facteur de sécurité de 0,03).

Tolérance locale

Les résultats des études spécifiques de toxicité évaluant le risque d'irritation cutanée et oculaire primaire ont montré que le propionate de clobéatasol en solution topique à 0,05 % n'est ni irritant ni sensibilisant pour la peau, mais produit une irritation modérée d'après l'évaluation de l'irritation oculaire selon la méthode 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 Acta Medica*, 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 Acta Medica*, 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. Clinical report, 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. In: 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 (Suppl. 1):15-33.
8. Study 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. Study 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.
11. Monographie de produit – PrCLOBEX® VAPORISATEUR (solution de propionate de clobétasol), 0,05 % p/p. Galderma Canada Inc. Date de révision: 1 février 2021 (numéro de contrôle # 244309).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr APO-CLOBETASOL SPRAY

Propionate de clobéatasol en solution topique USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications :

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

Mode d'action :

APO-CLOBETASOL SPRAY agit en réduisant les rougeurs, la desquamation et les démangeaisons qui surviennent avec le psoriasis.

Contre-indications :

N'utilisez pas APO-CLOBETASOL SPRAY :

- si vous êtes allergique au propionate de clobéatasol, aux corticostéroïdes ou à tout autre ingrédient d'APO-CLOBETASOL SPRAY;
- si vous avez une infection bactérienne, mycobactérienne (y compris la tuberculose) ou fongique de la peau;
- si vous avez un virus (p. ex. herpès, varicelle ou vaccine), une infection parasitaire ou des plaies qui se sont transformées en ulcères;
- sur les yeux ou sur les paupières.

APO-CLOBETASOL SPRAY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans et n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Ingrédient médicinaux :

propionate de clobéatasol

Ingrédients non médicinaux :

APO-CLOBETASOL SPRAY contient d'alcool éthylique.

Ingrédients non médicinaux : alcool, tétradécanoate d'isopropyl, laurylsulfate de sodium et acide undécylénique.

Formes posologiques :

APO-CLOBETASOL SPRAY est une préparation à vaporiser sur la peau offerte en bouteilles de 59 mL (50 g). Chaque gramme de produit à vaporiser contient 0,5 mg de propionate de clobéatasol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY si :

- vous avez une réponse immunitaire faible;
- vous avez de la rosacée ou de l'acné vulgaire;
- vous devez subir une intervention chirurgicale pour quelque raison que ce soit, y compris une intervention 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, pensez être enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez un nourrisson. Votre médecin déterminera avec vous si les bienfaits d'APO-CLOBETASOL SPRAY l'emportent sur les risques de l'utiliser. Dans la mesure du possible, reportez le traitement par APO-CLOBETASOL SPRAY après la naissance du bébé.

APO-CLOBETASOL SPRAY n'est pas indiqué pour un usage prolongé. Utilisez APO-CLOBETASOL SPRAY pendant le minimum de temps nécessaire. Ne l'utilisez pas avec un pansement occlusif et ne l'appliquez pas sur une grande surface cutanée; son utilisation peut causer une inhibition surrénalienne réversible (faire cesser 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 votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez ou prévoyez de prendre, y compris les médicaments sans ordonnance, les vitamines et les produits de santé naturels.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

APO-CLOBETASOL SPRAY est destiné à un usage topique seulement. Il ne doit pas être utilisé par voie orale, dans les yeux ou sur les organes génitaux.

APO-CLOBETASOL SPRAY est inflammable. Évitez de l'utiliser à proximité de sources de chaleur ou de flammes nues.

Avant d'appliquer APO-CLOBETASOL SPRAY, lavez la zone à traiter avec un nettoyant doux, séchez en tapotant et attendez plusieurs minutes.

Prenez le médicament conformément aux directives de votre médecin.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

Comment utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY :

Veillez lire les instructions suivantes avant d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY à 0,05 %. Les termes décrits dans la figure ci-dessous (Fig. 1) vous aideront à comprendre ces instructions.

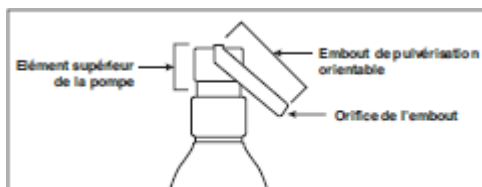


Fig. 1

Quand vous recevez APO-CLOBETASOL SPRAY, l'embout de pulvérisation orientable est en position « fermée » (voir Fig. 2).

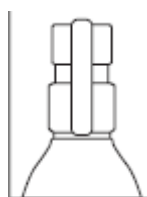


Fig. 2

Pour utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY, 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 APO-CLOBETASOL SPRAY (voir Fig. 4).



Fig. 4

Étape 3 : Ne pulvérisez que la quantité nécessaire pour couvrir la région affectée. Massez légèrement pour assurer une couverture uniforme. Lavez-vous les mains après avoir appliqué APO-CLOBETASOL SPRAY. N'appliquez pas APO-CLOBETASOL SPRAY 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, rincez abondamment à l'eau.

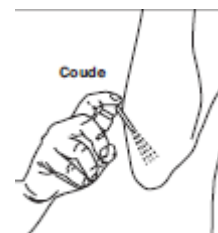


Fig. 5

La dose unique maximum 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.

Lavez-vous les mains après avoir appliqué APO-CLOBETASOL SPRAY.

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

Ne l'utilisez pas avec des pansements occlusifs.

Cessez d'utiliser APO-CLOBETASOL SPRAY dès que vos plaques sont guéries. Après quatre semaines d'utilisation, vous devez cesser d'utiliser le produit, même si vous n'êtes pas complètement guéri(e), et communiquer avec votre médecin.

Surdose:

Si un enfant ou vous-même avalez accidentellement APO-CLOBETASOL SPRAY ou prenez une dose excessive, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même s'il n'y a aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'appliquer APO-CLOBETASOL SPRAY à l'heure prévue, utilisez-le dès que vous y pensez. Reprenez ensuite votre horaire régulier. Si c'est presque le moment de votre prochaine dose, appliquez seulement une dose et reprenez votre horaire régulier le lendemain. Ne doublez pas la dose. Si vous avez oublié plusieurs doses, informez-en votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Les effets secondaires possibles sont les suivants :
- sensation de brûlure, douleur;
- peau sèche ou irritée;
- démangeaisons, éruption cutanée, rougeurs;
- amincissement de la peau;
- assombrissement de la peau autour de la plaque traitée;
- inflammation et infection des follicules pileux (folliculite);
- télangiectasie;
- vergetures.

APO-CLOBETASOL SPRAY peut être absorbé par la peau. Une quantité trop importante d'APO-CLOBETASOL SPRAY absorbée par la peau peut supprimer la fonction des glandes surrénales (**suppression surrénalienne**). Cela peut se produire si on utilise trop d'APO-CLOBETASOL SPRAY ou si on l'utilise trop longtemps, mais cela peut également se produire lorsqu'on l'utilise correctement. Si la fonction de vos glandes surrénales est supprimée, ces dernières pourraient ne pas recommencer à fonctionner immédiatement après l'arrêt d'APO-CLOBETASOL SPRAY, ce qui fera que votre organisme aura de la difficulté à répondre correctement au stress ou aux maladies. Cela peut également causer les symptômes du **syndrome de Cushing**. Cela est dû à une trop grande quantité de cortisol (une hormone) dans votre sang. Cela a également causé des taux élevés de sucre dans le sang (**hyperglycémie**) et des taux élevés de sucre dans l'urine. Votre médecin pourrait effectuer des analyses de sang et d'urine spéciales pour vérifier le fonctionnement de vos glandes surrénales, votre taux d'hormones et vos taux de sucre pendant que vous utilisez APO-CLOBETASOL SPRAY.

APO-CLOBETASOL SPRAY 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 APO-CLOBETASOL SPRAY est appliqué trop près de l'œil ou des paupières, il peut augmenter le risque de glaucome (augmentation de la pression oculaire) et de cataracte (opacité du cristallin de l'œil).

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Suppression surrénalienne (étourdissements, nausées, vomissements, fièvre, douleur thoracique, peut entraîner la mort)			√
Glaucome ou cataracte (vision trouble, douleur oculaire ou autres problèmes de vision)		√	
Aggravation du psoriasis (plaques cutanées rouges, écailleuses et épaisses)			√
Plaies qui ne cicatrisent pas rapidement	√		
Syndrome de Cushing (gain de poids dans le haut du corps, visage bouffi, problèmes cutanés, hirsutisme [croissance excessive des			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	poils chez les femmes, acné, menstruations irrégulières], infections)			
Peu fréquent	Hyperglycémie (taux élevés de sucre dans le sang) (soif/faim accrues, mictions fréquentes, étourdissements, transpiration)		√	
	Réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer)			√
	Dermatite de contact allergique (éruption cutanée rouge, démangeaisons, peau sèche et écailleuse, suintement et croûtes, enflure, sensibilité)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-CLOBETASOL SPRAY, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Ne pas réfrigérer. Garder la bouteille hermétiquement fermée. Le produit est inflammable et doit être tenu à l'écart de la chaleur ou des flammes nues. Gardez-le en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Jeter 28 jours après avoir reçu du pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-CLOBETASOL SPRAY :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir qui les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision: 28 juillet 2021