

**MONOGRAPHIE**

**CLOTRIMAZOLE TOPICAL**

**Crème de clotrimazole USP à 1 %**

**Antifongique**

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

Date de préparation :  
16 septembre 2022

Numéro de contrôle : 263851

## **Table des matières**

<b><u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</u></b> .....	<b>3</b>
<u>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</u> .....	3
<u>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</u> .....	3
<u>CONTRE-INDICATIONS</u> .....	3
<u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u> .....	4
<u>RÉACTIONS INDÉSIRABLES</u> .....	4
<u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u> .....	5
<u>SURDOSAGE</u> .....	6
<u>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</u> .....	6
<u>CONSERVATION ET STABILITÉ</u> .....	7
<u>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</u> .....	7
<b><u>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</u></b> .....	<b>8</b>
<u>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</u> .....	8
<u>MICROBIOLOGIE</u> .....	8
<u>TOXICOLOGIE</u> .....	10
<u>REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE</u> .....	12
<u>RÉFÉRENCES</u> .....	13
<b><u>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</u></b> .....	<b>14</b>
<u>CLOTRIMADERM TOPICAL</u> .....	14

## CLOTRIMAZOLE TOPICAL

Clotrimazole

(Crème USP à 1 %)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique	Crème à 1 %	Une liste complète figure à la rubrique « Présentation, composition et conditionnement ».

#### INDICATIONS ET INDICATION CLINIQUE

Clotrimaderm Topical sont indiqués pour le traitement topique des infections dermiques suivantes :

- pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra et tinea corporis causés par *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum*;
- candidose causée par *Candida albicans*;
- pityriasis versicolor causé par *Malassezia furfur*.

Clotrimaderm Topical est aussi indiqué dans le traitement de l'érythème fessier du nourrisson causé par *Candida albicans*.

#### CONTRE-INDICATIONS

Clotrimaderm Topical sont contre-indiqués chez les patients qui sont hypersensibles au clotrimazole ou à un des ingrédients non médicinaux que Clotrimaderm Topical contiennent. Une liste complète figure à la rubrique « Composition » de la présente monographie.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Comme c'est le cas avec tous les agents topiques, ce médicament peut entraîner une sensibilisation cutanée. Le cas échéant, on doit cesser d'employer Clotrimaderm Topical et entreprendre un traitement approprié.

Clotrimaderm Topical ne sont pas destinés au traitement des mycoses des ongles ou du cuir chevelu.

Il ne faut pas mettre de pansement occlusif après l'application de Clotrimaderm Topical, sauf sur l'avis d'un médecin. *Remarque : Les couches ne sont pas considérées comme des pansements occlusifs parce qu'on les change souvent, ce qui expose la peau à l'air, en raison des mesures d'hygiène normales et parce que les couches récentes respirent mieux et sont plus absorbantes.*

Clotrimaderm Topical ne sont pas destinés à l'usage ophtalmique.

### **Effets sur la fertilité**

On n'a pas mené d'études auprès de sujets humains sur les effets du clotrimazole sur la fertilité; toutefois, au cours des études sur les animaux, le médicament n'a pas eu d'effets sur la fertilité.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** On a peu de données sur l'usage du clotrimazole chez les femmes enceintes. Selon les études sur les animaux, le clotrimazole n'a pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la reproduction (voir « **Reproduction et tératologie** »). Bien que l'application topique de clotrimazole ait produit des concentrations sériques et tissulaires très faibles, Clotrimaderm Topical ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes, sauf avis contraire du médecin. Il ne faut pas utiliser Clotrimaderm Topical durant le premier trimestre de la grossesse ou lorsque la patiente tente de concevoir, à moins que le médecin juge qu'il est essentiel au bien-être de la patiente.

**Femmes qui allaitent :** Les études pharmacodynamiques/toxicologiques sur les animaux ont montré que le clotrimazole et ses métabolites passaient dans le lait. La femme doit cesser d'allaiter pendant le traitement par le clotrimazole. Bien que l'application topique de clotrimazole ait produit des concentrations sériques et tissulaires très faibles, Clotrimaderm Topical ne sont pas recommandés chez les femmes qui allaitent, sauf avis contraire du médecin.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Des études expérimentales et thérapeutiques, ainsi que des essais cliniques de grande envergure ont démontré que l'application topique de clotrimazole était bien tolérée.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, hypersensibilité

Troubles vasculaires : hypotension, syncope

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : cloques, dermatite de contact, érythème, paresthésie, exfoliation, prurit, rash, urticaire, sensation de picotement ou de brûlure

Troubles généraux et réactions au site d'administration : irritation ou réaction au site d'application, œdème, douleur

Chez un total de 184 patients traités par la crème à 1 %, douze ont signalé une irritation et un a signalé un endolorissement; le traitement a été abandonné chez trois patients. Par comparaison, chez les 54 patients traités par l'excipient utilisé comme témoin, il y a eu un cas d'augmentation de l'inflammation et du prurit et un cas de folliculite.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il y a en général une amélioration clinique avec soulagement du prurit au cours de la première semaine de traitement. Les symptômes d'eczéma marginé de Hebra, de dermatomycose et d'érythème fessier du nourrisson disparaissent en général en deux à quatre semaines, mais ceux du pied d'athlète peuvent exiger au moins quatre semaines de traitement. En présence de mycoses du pied, même s'il y a une amélioration subjective rapide, il faut poursuivre le traitement pendant environ deux semaines après la disparition de tous les symptômes pour prévenir les récives. Si les signes et symptômes de l'infection sont toujours présents après quatre semaines de traitement par Clotrimaderm Topical, consulter un médecin.

Faute de confirmation mycologique de la guérison, il faut règle générale poursuivre le traitement pendant deux semaines après la disparition de tous les symptômes cliniques. La durée du traitement des infections à *Candida* est en général de seulement deux semaines.

Il est particulièrement important de prendre des mesures d'hygiène supplémentaires en présence de mycoses du pied, car celles-ci sont souvent rebelles. Une fois les pieds lavés, il faut bien les essuyer, surtout entre les orteils. Pour assurer la réussite du traitement et prévenir les récives, on recommande le port de chaussures bien ajustées et aérées et de chaussettes de coton ou de laine.

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

#### **Infections cutanées**

##### **Clotrimaderm Topical**

ENFANTS (traitement de l'érythème fessier du nourrisson) : Appliquer une couche mince, mais suffisante de Clotrimaderm Topical sur la région touchée et autour deux fois par jour (matin et soir), au moment du changement de couche, puis masser doucement. Ne pas utiliser la crème pendant plus de 14 jours. Après deux semaines, si les symptômes sont plus graves ou ne se sont pas atténués, consulter un médecin.

ADULTES (traitement de l'eczéma marginé de Hebra, du pied d'athlète et de la

dermatomycose) : Appliquer une couche mince, mais suffisante de Clotrimaderm sur la région touchée et autour deux fois par jour (matin et soir), puis masser doucement. Pour que le traitement par Clotrimaderm soit une réussite totale, il faut régulièrement appliquer une quantité suffisante de médicament.

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le clotrimazole agit principalement en altérant la barrière perméable de la membrane cellulaire des champignons. Le clotrimazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol, un élément constitutif essentiel de la membrane cellulaire des champignons. Quand la synthèse de l'ergostérol est inhibée, en tout ou en partie, la cellule n'est plus en mesure de se construire une membrane cellulaire normale, ce qui entraîne la mort du champignon.

L'exposition de *Candida albicans* au clotrimazole provoque la fuite de composés phosphorés intracellulaires dans le milieu ambiant, en même temps qu'une dégradation des acides nucléiques cellulaires et qu'une libération de potassium. Ces réactions intenses se produisent peu de temps après que ce microorganisme soit entré en contact avec le médicament, et se traduisent par une inhibition de la prolifération fongique qui est fonction de la durée d'exposition au médicament et de la concentration de ce dernier.

### **Pharmacocinétique**

Les études de biotransformation réalisées après l'administration de clotrimazole par voie orale ou intraveineuse ont révélé que les concentrations tissulaires et sériques du médicament étaient faibles chez la plupart des espèces étudiées. La presque totalité du médicament est excrétée dans les fèces sous forme de métabolites, le faible pourcentage qui reste étant excrété dans les urines. Les études cliniques ont démontré que le clotrimazole marqué au <sup>14</sup>C est excrété lentement (plus de six jours) lorsqu'il est administré par voie orale. Les concentrations de clotrimazole mesurées dans les urines après l'administration du médicament par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée sont très faibles. Sitka et ses collaborateurs ont retrouvé environ 1 % de la quantité de clotrimazole dans les urines de 24 heures de nouveau-nés et de prématurés. L'absorption et la distribution dans les organes sont extrêmement faibles lorsque le clotrimazole est administré par voie parentérale.

Duhm et ses collaborateurs ont évalué le comportement pharmacocinétique du clotrimazole utilisé en applications topiques chez des sujets humains. Ces chercheurs se sont penchés sur la pénétration d'une crème à 1 % de clotrimazole radioactif dans la peau intacte et très enflammée. Six heures après l'application du clotrimazole, les concentrations de ce médicament mesurées dans les diverses couches de la peau s'élevaient à 100 µg/cm<sup>3</sup> dans la couche cornée, allaient de 0,5 à 1,0 µg/cm<sup>3</sup> dans la couche réticulaire du derme et étaient de moins de 0,1 µg/cm<sup>3</sup> dans l'hypoderme. Il a été impossible de mesurer la moindre radioactivité (0,001 µg/mL) dans le sérum dans les 48 heures qui ont suivi l'application de 0,8 g de la crème. Sitka et ses collaborateurs ont obtenu des concentrations sériques d'environ 3 µg/mL chez des nouveau-nés et des prématurés et d'environ 2,7 µg/mL chez des enfants d'âge scolaire. En raison de la lenteur de l'élimination, les valeurs étaient toujours de

0,4 à 1,2 µg/mL après 24 heures chez les nouveau-nés et les prématurés; les concentrations sont retombées à zéro plus rapidement, soit en douze heures, chez les plus vieux enfants.

Lors des essais *in vitro* et *in vivo* réalisés chez des animaux, le clotrimazole a exercé sur certains systèmes enzymatiques microsomaux un effet stimulant proportionnel à la dose, qui était à peu près équivalent au pouvoir d'induction du phénobarbital. Cet effet stimulant s'amenuise toutefois rapidement à l'arrêt du traitement. L'effet inducteur du clotrimazole s'est révélé intact chez des animaux ayant subi une surrénalectomie.

Les résultats de vingt-deux études à double insu avec contrôle mycologique, d'une étude à simple insu avec contrôle mycologique et de quatre études ouvertes avec contrôle mycologique révèlent que la crème de clotrimazole à 1 % sont efficaces pour le traitement de l'eczéma marginé de Hebra, du tinea corporis, du pied d'athlète, du pityriasis versicolor et de la candidose cutanée. La crème a produit des taux de guérison mycologique de 80 % pour l'eczéma marginé de Hebra/le tinea corporis, de 67 % pour le pied d'athlète, de 88 % pour le pityriasis versicolor et de 92 % pour la candidose cutanée, par rapport à 4,7 %, 0 %, 37,5 % et 0 %, respectivement, pour l'excipient utilisé comme témoin (total de 238 patients).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Clotrimaderm Topical** est présenté en tube de 20, 30 ou 50 g dans une boîte et en pot de 500 g.

### **Composition**

Un gramme de **Clotrimaderm Topical** contient 10 mg de clotrimazole dans un excipient de crème composé d'alcool cétylstéarylique, de cire à base d'esters cétyliques, d'eau purifiée, de monostéarate de sorbitan, d'2-octyldodécanol et de polysorbate 60 avec de l'alcool benzylique à 1 % comme agent de conservation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

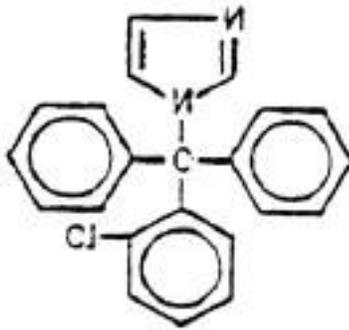
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune :** clotrimazole

**Nom chimique :** 1-(o-chloro- $\alpha$ -diphénylbenzyl) imidazole

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 344,84 g/mol

#### **Propriétés**

**physicochimiques :** Le clotrimazole est une substance cristalline allant du blanc au jaune pâle, faiblement alcaline et dont le point de fusion se situe à 145 °C. Il est soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'eau. Il forme des sels stables avec des acides organiques et des acides minéraux. Il n'est pas photosensible, mais légèrement hygroscopique et peut être hydrolysé dans un milieu acide.

### MICROBIOLOGIE

Le clotrimazole est un agent antifongique à large spectre d'activité. L'activité *in vitro* du clotrimazole correspond généralement à celle du tolnaftate, de la griséofulvine et de la pyrrolnitrine contre les dermatophytes (espèces *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*) et à celle des polyènes, de l'amphotéricine B et de la nystatine contre les champignons se reproduisant par bourgeonnement (espèces *Candida* et *Histoplasma*).

Utilisé *in vitro* à des concentrations allant de 0,02 à 10 µg/mL, le clotrimazole exerce un effet fongistatique contre la plupart des isolats de champignons pathogènes. À des concentrations allant de 0,1 à 2 µg/mL, le médicament exerce un effet fongicide sur de nombreux isolats de champignons des espèces *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* et *Candida*.

On n'a observé aucune résistance acquise, que ce soit en une seule ou plusieurs étapes, au clotrimazole consécutivement à des passages successifs de *C. albicans*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* et *A. nidulans*. On a jugé que seuls quelques isolats faisaient preuve d'une résistance primaire au clotrimazole, soit un seul isolat de *C. guilliermondii*, six isolats de *C. neoformans*, trois isolats de *Paracoccidioides brasiliensis* et deux isolats de *Blakeslea trispora*.

L'application topique de clotrimazole s'est révélée efficace dans le traitement d'infections cutanées à *T. mentagrophytes* et à *T. quinckeanum* provoquées à des fins expérimentales chez des cobayes.

Les études cliniques réalisées à double insu avec contrôle mycologique ont révélé que le clotrimazole est efficace dans le traitement de l'eczéma marginé de Hebra, du tinea corporis, du pied d'athlète, du pityriasis versicolor et de la candidose cutanée. Les analyses mycologiques ont fait la preuve de son efficacité contre *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Malassezia furfur* et *Candida albicans*. Les dermatophytes résistant à la griséofulvine ne montrent aucune résistance croisée au clotrimazole. On peut donc présumer que ce médicament n'exerce pas son effet au même endroit que les autres antifongiques, ce qui expliquerait l'absence de résistance croisée entre ces agents.

### **Activité antifongique *in vitro***

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du clotrimazole ont été déterminées à l'aide de dilutions en série dans du bouillon ou de la gélose et par diffusion en milieu gélosé par la méthode de l'emporte-pièce. Les substrats, la durée d'incubation et les températures d'incubation étaient tout à fait standard. À des concentrations inférieures à 2 µg/mL, le clotrimazole a été fongicide contre de nombreux isolats de *C. albicans* et des espèces *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton* soumis à l'essai. Il a été fongistatique contre les autres isolats de ces espèces lorsqu'il avait été utilisé à des concentrations inférieures à 5 µg/mL. L'ajout de sérum de bovin au milieu de culture à une concentration finale de 30 % s'est traduit par l'obtention de CMI du clotrimazole un peu plus élevées.

L'activité antifongique *in vitro* du clotrimazole a été comparable à celle de la pyrrolnitrine. À la concentration de 0,78 µg/mL, ces deux composés ont été fongicides contre la plupart des souches des espèces *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton* soumises aux essais.

On s'est servi de l'appareil de Warburg pour déterminer le type d'action exercé par le clotrimazole. Pour ce faire, on a mesuré la consommation d'oxygène des microorganismes proliférants exposés à diverses concentrations du médicament. D'autres études ont été réalisées à l'aide de la technique classique des sous-cultures, des numérations des microorganismes étant effectuées après 16, 24 et 48 heures d'exposition au médicament. Ces expériences ont démontré que l'effet du clotrimazole, lorsqu'il est utilisé à des concentrations allant jusqu'à 20 µg/mL, est essentiellement fongistatique et qu'il s'exerce seulement sur des microorganismes proliférants. En revanche, à des concentrations supérieures à 20 µg/mL, le clotrimazole a un effet fongicide sur certains microorganismes.

On a constaté que les CMI du clotrimazole contre les champignons se reproduisant par bourgeonnement et les champignons dimorphes qui en sont à la phase levure sont tributaires de la

taille de l'inoculum et de la durée de l'incubation. En effet, les CMI obtenues pour plusieurs isolats de *Candida albicans* et de *Torulopsis glabrata* étaient plus élevées quand on utilisait un inoculum plus volumineux et/ou qu'on prolongeait l'incubation.

L'effet exercé par la taille de l'inoculum a été attribué au fait que le clotrimazole se fixe à la surface des champignons. On a fait ce rapprochement dans le cadre d'une étude reposant sur l'utilisation de cultures en spirales de *C. albicans*. Au bout de 24 heures, la concentration de clotrimazole dans un substrat nutritif était passée de 1 µg/mL à 0,7 µg/mL avec un inoculum de 1 à 5 x 10<sup>5</sup> cellules/mL.

À la suite de l'utilisation d'un inoculum plus volumineux (1 x 10<sup>8</sup> cellules/mL), la concentration du médicament est passée de 1 µg/mL à 0,3 µg/mL. Après avoir traité les cultures par centrifugation et lavé le sédiment cellulaire avec une solution physiologique salée, on a constaté que les concentrations de clotrimazole dans les solutions de lavage étaient d'entre 0,2 µg/mL et 0,4 µg/mL.

On croit que l'effet de la durée d'incubation sur les CMI mesurées est attribuable au mode d'action du clotrimazole. Les premières études ont révélé que le clotrimazole s'était comporté comme un antimétabolite pendant la biotransformation des acides aminés et des protéines du champignon, d'où l'inhibition progressive de la prolifération fongique.

Cela dit, des études réalisées récemment avec *C. albicans* ont démontré que le clotrimazole agit principalement sur la perméabilité de la membrane cellulaire. En exposant *C. albicans* au clotrimazole, on a provoqué la fuite de composés phosphorés intracellulaires dans le milieu ambiant et la dégradation concomitante des acides nucléiques cellulaires. Ces réactions intenses se sont produites peu de temps après l'exposition de *C. albicans* au médicament et ont produit une inhibition de la prolifération fongique dépendante de la durée d'exposition au médicament et de la concentration de ce dernier.

### **Acquisition d'une résistance**

On a jugé que seuls quelques isolats faisaient preuve d'une résistance primaire au clotrimazole, soit un seul isolat de *Candida guilliermondii*, six isolats de *Cryptococcus neoformans*, trois isolats de *Paracoccidioides brasiliensis* et deux isolats de *Blakeslea trispora*. On a déterminé la possibilité que plusieurs organismes deviennent résistants au clotrimazole à l'aide de passages successifs dans un milieu liquide ou sur un milieu solide ou de l'essai de multiplication cellulaire de Warburg. On a également fait appel à la méthode de multiplication des dermatophytes et des levures sur des plaques de Szybalski afin de déterminer s'il y avait acquisition d'une résistance secondaire.

On n'a décelé aucun changement de la sensibilité de *C. albicans* dans les essais axés sur la résistance acquise, ni de la sensibilité de *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. neoformans*, *Aspergillus niger* ou *A. nidulans* après des passages successifs dans un milieu liquide ou sur un milieu solide. On a observé l'acquisition d'une résistance possible de *Torulopsis glabrata* et d'autres espèces du genre *Torulopsis* après des passages successifs. Les données recueillies à la suite de l'essai de prolifération sur plaques de Szybalski et d'autres essais ont indiqué que les dermatophytes et les levures n'acquièrent aucune résistance secondaire, que ce soit en une ou plusieurs étapes.

## **TOXICOLOGIE**

Les données non cliniques issues d'études classiques de pharmacologie de l'innocuité, de toxicité chronique, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas fait ressortir de risques particuliers chez l'humain. Au cours d'une étude sur l'administration de clotrimazole par voie orale à des rats pendant 78 semaines, on n'a pas observé d'effets carcinogènes.

Les nombreux essais de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* dont a fait l'objet le clotrimazole n'ont fait ressortir aucun signe de pouvoir génotoxique. Selon un test de Ames et un essai biologique *in vitro* visant à déceler la mutagénicité des composés chimiques, le clotrimazole ne semble pas avoir d'activité mutagène. Deux autres études *in vitro*, soit un test de mutation génique sur des cellules de la lignée V79 et une synthèse d'ADN non programmée sur des hépatocytes primaires de rat, ont révélé que le clotrimazole n'était pas mutagène. Les études visant à évaluer la mutagénicité du clotrimazole dans des cellules germinales, soit un essai sur spermatogonies de hamsters mâles et un test de létalité dominante sur des souris mâles, n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes. En outre, chez la souris, le clotrimazole n'a pas été clastogène selon un test du micronoyau.

## **TOXICITÉ (ORALE) AIGUË**

### **Animal**

<b>Espèce</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	761 à 923
Rat	708 à 718
Lapin	> 1000
Chat	> 1000; vomissements à partir de 100 mg/kg
Chien	> 2000; vomissements à partir de 100 mg/kg

### **Tolérance locale de doses multiples**

- Irritation cutanée primaire (test épicutané) : pas de rubéfaction décelable sur la peau de lapin intacte après 24 ou 72 heures avec la crème de clotrimazole à 1 %. Très léger érythème après 24 heures sur la peau de lapin scarifiée.
- Irritation primaire de la conjonctive : l'application de crème de clotrimazole a produit une irritation passagère de la conjonctive chez le lapin se manifestant par une rubéfaction minimale et une légère augmentation de la sécrétion. On n'a décelé d'altérations macroscopiques de la cornée et de l'iris chez aucun des animaux. La crème ont produit une très légère rubéfaction passagère de la conjonctive. Il n'y a pas eu d'altérations de la cornée.
- Tolérance cutanée subaiguë (jusqu'à 13 semaines) : la tolérance générale de la crème de clotrimazole à 1 % a été bonne; il n'y a pas eu d'œdème des zones cutanées traitées, bien qu'un léger érythème ait parfois été observé. Il y a eu une légère tendance à la cicatrisation chez les animaux de tous les groupes dont la peau était abrasée.

## **Humains**

Chez 679 des 721 patients atteints de dermatomycose traités pendant plusieurs mois, la crème de clotrimazole à 1 % ont été tolérées sans difficulté. Dans douze cas, une irritation minimale a été observée pendant le traitement, mais il n'a pas été nécessaire d'interrompre le traitement ni de prendre d'autres mesures thérapeutiques. Chez 17 patients, une mauvaise tolérance a entraîné l'interruption du traitement.

Chez trois patients sur 200 souffrant principalement d'allergie et d'eczéma, le test épicutané a été positif.

La photosensibilité et la phototoxicité ont été évaluées dans 453 cas de traitement et aucune réaction n'a été observée.

Vingt sujets sains ont participé à une étude contrôlée au cours de laquelle on a évalué leur sensibilité aux rayons ultraviolets. Pour ce faire, on a d'abord traité leur peau avec du clotrimazole. On l'a ensuite exposée à des rayons ultraviolets pendant 30 secondes le premier jour, puis tous les deux jours en prolongeant la durée d'exposition de 30 secondes chaque fois. Un des 20 sujets n'a été exposé aux rayons ultraviolets qu'une seule fois. Neuf sujets y ont été exposés à trois reprises et les dix autres, à quatre reprises. On a observé la formation de papules sur la peau d'un sujet après sa première exposition aux rayons ultraviolets.

Même après de nombreux tests, Sitka et ses collaborateurs n'ont pas observé d'allergies ni d'irritations cutanées après l'application de la crème topique de clotrimazole à 1 %. Ils ont en outre fait remarquer que les effets secondaires étaient moins marqués chez les enfants que chez les adultes, ce qui vient du fait que le clotrimazole n'entrave pas les enzymes hépatiques chez les enfants comme c'est le cas chez les adultes.

## **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

À des doses de jusqu'à 100 mg/kg (administrées par voie sous-cutanée), le clotrimazole a été bien toléré chez des souris, des rates et des lapines gravides et n'a pas eu d'effets embryotoxiques ni tératogènes.

Chez des rates gravides ayant reçu par voie orale des doses de clotrimazole de jusqu'à 100 mg/kg du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation, il y a eu davantage de résorptions et le poids des fœtus a été plus faible que chez des rates témoins, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du nombre de malformations fœtales.

Il n'y a pas eu de différence entre des rates ayant reçu pendant dix semaines des doses de clotrimazole de jusqu'à 50 mg/kg/jour et des rates témoins pour ce qui est de la durée des chaleurs, de la fécondité, de la durée de la gestation ni du nombre d'implantations et de résorptions. La dose de 50 mg/kg/jour a altéré le développement des petits et les rates ayant reçu cette dose ont eu de plus petites portées.

## **RÉFÉRENCES**

1. Duhm B, Maul W, Medenwald H et al.: Pharmakokinetik nach topischer Anwendung von Bisphenyl-(2-chlorophenyl)-1-imidazolyl-methan-(<sup>14</sup>C) after topical application). Arzneimittel-Forschung 22:1276-1280 (1972). English version, Drugs Made in Germany 15:99-103(1972).
2. Fredriksson T. Topical treatment with BAY b 5097. A new broad spectrum antimycotic agent. Brit. J. of Dermatology 86:628-630 (1972).
3. Freis A. The tolerance of Clotrimazole on Topical Application. Drugs made in Germany XV. 120-121(1972).
4. Holt R. Studies on a broad-spectrum antimycotic agent FB b 5097. X. Int. Congress for Microbiology, Mexico City, August, 1970.
5. Iwata K, Yamaguchi H, Hiratani T. Mode of Action of Clotrimazole. Sabouraudia 11:158-66 (1973).
6. Iwata K, Kanda Y, Yamaguchi H et al. Electron microscopic studies on the mechanism of action of Clotrimazole. Sabouraudia 11:205-209(1973).
7. Njoku JC et al. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. Curr Fungal Infect Rep 2010; 4: 62-69.
8. Plempel M, Bartmenn K, Buchel KH, and Regel E. BAY b 5097, a New Orally Applicable Antifungal Substance with Broad-spectrum Activity. Antimicrobial Agents and Chemotherap.271 -274(1969)
9. Sitka U, Weingartner L. Clotrimazole in the treatment of candida infections in hospital wards for premature and newborns children. Med Klin71 :635-9(1976).
10. Waitz A, Weinstein M. Chemotherapeutic Evaluation of Clotrimazole (BAY b 5097), 1-(0-Chloro- $\alpha$ - $\alpha$ -Diphenylbenzyl) Imidazole). Appl. Microbiol. 22(5) 891-8(1971).
11. Monographie de CANESTEN<sup>®</sup> CRÈME TOPIQUE À 1 %. Bayer Inc., Numéro de contrôle : 254732, Date de révision : 20 janvier 2022.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### CLOTRIMADERM TOPICAL Crème de clotrimazole USP à 1 % - Antifongique

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Clotrimaderm Topical et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur Clotrimaderm Topical. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament :

Clotrimaderm Topical est utilisé pour le traitement du pied d'athlète, de l'eczéma marginé de Hebra, de la dermatomycose, de l'érythème fessier du nourrisson et des infections de la peau et des muqueuses.

Clotrimaderm Topical permet de guérir la plupart des infections fongiques ou à levures. Même si les symptômes de l'infection peuvent disparaître en quelques jours, vous devez terminer le traitement par Clotrimaderm Topical.

##### Qu'est-ce que le « pied d'athlète »?

Le « pied d'athlète » est une infection du pied causée par un champignon qui apparaît en général entre les troisième, quatrième et cinquième orteils et peut ensuite se propager sous les orteils. Il peut causer démangeaisons, sensations de brûlure et suintement. La peau entre les orteils est en général blanche, enflée et déchirée. Quand l'infection se propage sous les orteils et à la plante des pieds, les symptômes les plus courants sont les ampoules et les fissures.

##### Qu'est-ce que l'« eczéma marginé de Hebra »?

L'« eczéma marginé de Hebra » est une infection de l'aîne causée par un champignon et touchant surtout les hommes. Ses premiers signes sont desquamation, irritation et démangeaisons dans la région de l'aîne. La desquamation ou l'éruption cutanée peut atteindre la partie supérieure des cuisses et parfois le scrotum. Il peut y avoir sur le scrotum des saillies rouges pouvant s'étendre à l'anus.

##### Qu'est-ce que la « dermatomycose »?

La dermatomycose est une infection cutanée fongique qui peut être asymptomatique. Ses symptômes possibles sont desquamation, lésions croûteuses et lésions circulaires rose-rouge à centre pâle. La dermatomycose peut toucher n'importe quelle partie du corps.

##### Qu'est-ce que l'« érythème fessier du nourrisson »?

L'érythème fessier du nourrisson est une inflammation de la peau qui résulte directement du port de couches. Pratiquement tous les nourrissons présentent un érythème fessier à un moment quelconque. L'érythème fessier du nourrisson est causé par la friction et par l'agression chimique de la peau par les urines et les fèces quand la couche n'est pas changée assez souvent. Des levures

peuvent aussi être présentes, surtout si l'érythème fessier du nourrisson persiste pendant plus de trois jours. Quand des levures sont présentes, on observe des zones rouges vif à bords squameux qui renferment des points blancs de la taille d'une tête d'épingle, en général dans la principale région touchée par un érythème diagnostiqué par un médecin et le long de la face intérieure des cuisses. La peau est sensible et douloureuse au toucher, surtout pendant la miction ou la défécation.

##### Qu'est-ce que le « pityriasis versicolor »?

Le pityriasis versicolor est une infection fongique courante chez les jeunes adultes. Son symptôme le plus manifeste est l'apparition de plaques blanches, brunes ou sans pigments sur la peau de la poitrine, du cou, de l'abdomen, du dos et parfois du visage. Les régions atteintes peuvent se desquamer, mais on ne le remarque que si on se gratte. Le pityriasis versicolor est facile à observer en été, car les taches blanches, de tailles diverses, ne bronzent pas. Les démangeaisons sont rares et ne surviennent que quand on a chaud ou qu'on transpire.

##### Qu'est-ce que la « candidose »?

La candidose est une infection à levures de la peau et des muqueuses. Elle touche souvent les aisselles, les plis du cou, l'aîne et la peau entre les orteils ou les fesses et sous les seins, quand ils sont gros. Ses symptômes habituels sont sensation de brûlure, démangeaisons, fissures et desquamation avec petites lésions rouges.

##### Comment puis-je prévenir le « pied d'athlète »?

Lavez-vous les pieds régulièrement à l'eau et au savon. Essuyez-les bien, surtout entre les orteils, puis laissez-les sécher à l'air pendant cinq à dix minutes. Portez des chaussettes absorbantes 100 % laine ou coton et des chaussures bien ajustées et aérées. Changez souvent de chaussettes et de chaussures. Ne marchez pas pieds nus dans les centres de conditionnement physique, autour des piscines publiques et dans d'autres endroits humides.

##### Comment puis-je prévenir l'« érythème fessier du nourrisson »?

La meilleure façon de prévenir l'érythème fessier du nourrisson est de changer souvent et de bien laver les couches. Lavez souvent la région couverte par la couche à l'eau tiède et essuyez-la en tapotant ou laissez-la sécher à l'air avant de remettre une couche. N'utilisez pas de détergents ou d'autres produits pour la lessive qui ne sont pas recommandés pour laver les vêtements des nourrissons. En présence d'érythème, évitez d'utiliser des savons ou des lingettes commerciales qui contiennent des irritants.

##### Effets du médicament :

Pour guérir une infection fongique ou à levures, il faut éliminer le surplus de microorganismes qui la causent.

##### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas Clotrimaderm Topical :

- en cas d'allergie à un des ingrédients du médicament
- chez les enfants de moins de deux ans, sauf sur recommandation d'un médecin
- pour les infections du cuir chevelu ou des ongles.

**Ingrédient médicinal :**

Clotrimazole à 1 % p/p

**Ingrédient non médicinal important :** alcool benzylique, alcool cétylstéarylique, cire à base d'esters cétyliques, eau, monostéarate de sorbitan, octyldodécanol, polysorbate 60.

**Présentation :**

Crème topique à 1 %

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser Clotrimaderm Topical, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :**

- vous êtes enceinte, essayez de concevoir ou allaitez.

Clotrimaderm Topical est pour usage topique seulement.

Chez les bébés, n'utilisez le médicament que si un érythème fessier du nourrisson avec infection à levures a été diagnostiqué par un médecin. Si l'érythème ne s'est pas atténué après 14 jours de traitement par Clotrimaderm Topical, consultez un médecin.

Les adultes qui présentent toujours des signes et symptômes d'infection après quatre semaines de traitement doivent consulter leur médecin.

Ne mettez pas de pansement occlusif après avoir appliqué Clotrimaderm Topical, sauf sur l'avis d'un médecin.

Les couches ne sont pas considérées comme des pansements occlusifs parce qu'on les change souvent, ce qui expose la peau à l'air, en raison des mesures d'hygiène normales et parce que les couches récentes respirent mieux et sont plus absorbantes.

Évitez le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincez à grande eau.

En cas d'ingestion accidentelle de Clotrimaderm Topical, communiquez sans tarder avec le service des urgences ou le centre antipoison le plus près de chez vous.

Pour toute question sur Clotrimaderm Topical ou sur les infections fongiques topiques, adressez-vous à un médecin ou à un pharmacien.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Clotrimaderm Topical peut réduire l'efficacité de certaines méthodes de contraception, telles que condoms, diaphragmes ou spermicides vaginaux. Cet effet est temporaire et ne se produit qu'au cours du traitement.

**UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT**

**ENFANTS** (traitement de l'érythème fessier du nourrisson avec infection secondaire par *Candida albicans* et diagnostiqué par un médecin) : Appliquez une couche mince, mais suffisante de Clotrimaderm Topical sur la région touchée et autour deux fois par jour (matin et soir), au moment du changement de couche, puis massez doucement.

**ADULTES** (traitement de l'eczéma marginé de Hebra, du pied d'athlète et de la dermatomycose) : Appliquez une couche mince, mais suffisante de Clotrimaderm Topical sur la région touchée et autour deux fois par jour (matin et soir), puis massez doucement.

Ne mettez pas de pansement après avoir appliqué la crème, sauf sur l'avis du médecin.

Pour que le traitement par Clotrimaderm Topical soit une réussite totale, vous devez appliquer régulièrement une quantité suffisante de crème. Si vous oubliez une dose, n'appliquez pas deux fois plus de crème la prochaine fois. Le traitement du « pied d'athlète » doit durer quatre semaines, tandis que celui de l'« eczéma marginé de Hebra », de la « dermatomycose », du « pityriasis versicolor », de la « candidose » et de l'« érythème fessier du nourrisson » prend en général deux semaines.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un centre antipoison ou un médecin, même s'il n'y a aucun symptôme.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

En cas d'éruption cutanée ou de nouvelle irritation pendant l'utilisation de Clotrimaderm Topical, abandonnez le traitement et communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires possibles : douleur cuisante, sensation de brûlure, éruption cutanée, démangeaisons, irritation, desquamation, rougeur, enflure (œdème) et réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'évanouissement, hypotension ou urticaire.

De graves réactions allergiques (enflure du visage, des yeux, de la bouche, des mains et des pieds) sont survenues dans de rares cas.

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par Clotrimaderm Topical, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Gardez Clotrimaderm Topical et tous vos autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez à température ambiante (15 à 30 °C).

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet indésirable associé à l'utilisation d'un produit de santé...

- en consultant la page du site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reportdeclaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

**REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.**

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

Pour en savoir davantage au sujet de Clotrimaderm Topical

- 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 sur le médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada ([Recherche de produits pharmaceutiques en ligne \(canada.ca\)](#)); le site Web du fabricant [www.taro.ca](http://www.taro.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceutical Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 16 septembre 2022