

Monographie de produit

Pr MYLAN-CLOBETASOL CREAM

(Crème à 0,05 % (w/w) de 17-propionate de clobétasol)

Corticostéroïde topique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 5 juin 2009
Date de révision :

Numéro de contrôle : 129664

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-CLOBETASOL

(Crème à 0,05 % (w/w) de 17-propionate de clobétasol)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Corticostéroïde topique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol) est un corticostéroïde topique de grande puissance. Les corticostéroïdes sont une classe de composés qui comprend les hormones stéroïdes sécrétées par la corticosurrénale ainsi que leurs analogues synthétiques. Administrés à des doses pharmacologiques, les corticostéroïdes sont employés essentiellement pour leurs effets anti-inflammatoires ou leurs effets immunosuppresseurs ou pour ces deux types d'effets à la fois. Les corticostéroïdes topiques, tels que le 17-propionate de clobétasol, sont efficaces dans le traitement des dermatoses qui répondent aux corticostéroïdes, principalement en raison de leur action anti-inflammatoire, antipruritique et vasoconstrictrice.

Pharmacocinétique :

Chez l'homme, l'étendue de l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques, y compris le 17-propionate de clobétasol, dépend de plusieurs facteurs, incluant le véhicule, l'intégrité de la barrière épidermique et l'utilisation de bandages occlusifs.

À l'instar de tous les corticostéroïdes topiques, le 17-propionate de clobétasol peut être absorbé à travers de la peau intacte normale. Les processus d'inflammation et/ou d'autres maladies de la peau peuvent accroître l'absorption percutanée. Les bandages occlusifs augmentent substantiellement l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques.

Une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques empruntent une trajectoire pharmacocinétique semblable à celle des corticostéroïdes administrés de façon systémique. Les corticostéroïdes se lient aux protéines plasmatiques à divers degrés. Les corticostéroïdes sont métabolisés principalement par le foie et sont ensuite excrétés par les reins. Certains corticostéroïdes topiques, dont le 17-propionate de clobétasol et ses métabolites, sont également excrétés par la bile.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol) est indiquée dans le traitement topique des dermatoses rebelles corticosensibles, comme les formes graves de psoriasis (à l'exception du psoriasis en plaques étendu) et la dermatite eczémateuse. Son emploi n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

La crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol) est contre-indiquée chez les patients qui sont hypersensibles au propionate de clobétasol, aux autres corticostéroïdes ou à n'importe quel ingrédient de cette préparation. Ce médicament est aussi contre-indiqué dans les infections des lésions cutanées si aucun agent anti-infectieux n'est employé en même temps, dans les infections fongiques et virales de la peau, notamment l'herpès simplex, la vaccine et la varicelle, et pendant la grossesse et l'allaitement. Les corticostéroïdes topiques sont également contre-indiqués dans les lésions tuberculeuses de la peau.

MISES EN GARDE

Emploi pendant la grossesse : Les corticostéroïdes se sont avérés tératogènes chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils étaient administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Les corticostéroïdes plus puissants se sont révélés tératogènes après l'application dermique chez les animaux de laboratoire.

Le 17-propionate de clobétasol est absorbé par voie percutanée et, administré à des animaux par voie sous-cutanée, c'est un agent tératogène important à doses très faibles.

Mères qui allaitent : Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont sécrétés dans le lait maternel et pourraient freiner la croissance, entraver la production des corticostéroïdes endogènes ou causer des effets fâcheux. Il n'a pas été déterminé si l'administration topique de corticostéroïdes pourrait entraîner une absorption générale suffisante pour produire des quantités décelables dans le lait maternel. Il faut faire preuve de prudence en prescrivant la crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol) à une femme qui allaite.

Emploi général :

Lorsque la crème est appliquée sur des régions étendues ou pendant de longues périodes ou encore sous pansement occlusif, il peut se produire une absorption suffisante pour donner lieu à des effets généraux. Étant donné que les corticostéroïdes de grande puissance pourraient inhiber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), il est souhaitable de n'employer la crème MYLAN-CLOBETASOL que pendant de brèves périodes et de cesser son usage aussitôt que les lésions disparaissent. Ne pas employer plus de 50 grammes de crème MYLAN-CLOBETASOL par semaine. Les patients doivent être avisés d'informer leur médecin de l'emploi antérieur de corticostéroïdes.

La crème MYLAN-CLOBETASOL est pour usage dermatologique seulement et ne doit pas s'appliquer près des yeux.

PRÉCAUTIONS

Emploi générales

Les corticostéroïdes topiques doivent s'appliquer avec prudence sur les lésions du visage, de l'aîne et des aisselles, car ces régions sont plus sujettes à subir des modifications atrophiques que les autres régions du corps. Il est important de faire de fréquents examens du patient s'il faut traiter ces régions. Des cataractes sous-capsulaires postérieures ont été signalées après l'administration de corticostéroïdes par voie générale.

Si des signes d'hypersensibilité ou d'irritation apparaissent, il faut cesser l'emploi du médicament et instituer le traitement approprié.

En présence d'infections dermatologiques, un traitement par un antifongique ou un antibactérien approprié doit être institué. Si cela est jugé nécessaire, le corticostéroïde topique peut s'employer comme agent d'appoint pour maîtriser l'inflammation, l'érythème et le prurit.

S'il ne se manifeste pas d'amélioration en l'espace de quelques jours à une semaine, il faut cesser l'application locale du corticostéroïde jusqu'à ce que l'infection ait été maîtrisée de façon adéquate. Il a été constaté que le 17-propionate de clobétasol inhibait l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à des doses aussi faibles qu'un gramme par jour. L'absorption générale de corticostéroïdes topiques a entraîné une inhibition réversible de cet axe, des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie chez certains patients.

L'application de stéroïdes sur de grandes régions du corps, leur emploi prolongé et l'usage de pansements occlusifs peuvent produire une absorption générale importante. Par conséquent, il faut soumettre les patients traités par une forte dose d'un puissant stéroïde topique, appliqué sur une surface étendue, à des évaluations périodiques au moyen du dosage du cortisol libre urinaire et d'épreuves de stimulation par l'ACTH afin de déceler tout signe d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'abandon du médicament entraîne généralement un rétablissement rapide et complet du fonctionnement de cet axe. Il peut, mais rarement, survenir des signes et des symptômes de sevrage stéroïdien qui exigent l'administration d'un supplément de corticostéroïdes par voie générale.

La crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol) doit s'employer avec prudence chez les patients atteints d'une dermatite de stase et d'autres affections cutanées associées à une mauvaise circulation. Comme le degré d'absorption de la crème MYLAN-CLOBETASOL appliquée sous pansement occlusif n'a pas été déterminé, il n'est pas recommandé de l'employer de cette façon.

Emploi chez les enfants

Les enfants peuvent absorber des quantités proportionnellement importantes de stéroïdes topiques à cause d'un rapport élevé entre la surface cutanée et le poids corporel. Ils sont donc plus exposés que les patients adultes à présenter une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien occasionnée par les corticostéroïdes topiques ainsi qu'un syndrome de Cushing. Comme l'innocuité et l'efficacité de la crème MYLAN-CLOBETASOL n'ont pas été établies chez les enfants, son emploi chez les patients de ce groupe n'est pas recommandé.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La crème de 17-propionate de clobétasol est généralement bien tolérée pendant un traitement de courte durée. Les réactions indésirables qui ont été signalées le plus souvent sont des manifestations locales : brûlures, irritation, démangeaisons, atrophie de la peau, stries, changements pigmentaires, infections secondaires et hypertrichose. L'absorption générale de corticostéroïdes topiques a produit une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie chez certains patients. Dans de rares cas, le traitement (ou l'arrêt du traitement) du psoriasis par les corticostéroïdes peut occasionner l'apparition de la forme pustuleuse de cette affection.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le 17-propionate de clobétasol en application topique peut être absorbé en quantités suffisantes pour produire des effets généraux (voir PRÉCAUTIONS). Cesser le traitement à l'apparition de signes typiques d'hypercorticisme.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour appliquer la crème MYLAN-CLOBETASOL (17-propionate de clobétasol), en étendre une couche mince sur la région affectée et masser délicatement pour faire pénétrer dans la peau.

La fréquence des applications est de deux à trois fois par jour, selon la gravité de l'affection. La dose totale de crème MYLAN-CLOBETASOL appliquée en une semaine ne doit pas dépasser 50 grammes. La durée du traitement doit se limiter à deux semaines consécutives.

Le traitement doit cesser si aucune amélioration ne se manifeste après une semaine ou aussitôt que les lésions guérissent. Il est conseillé d'employer la crème MYLAN-CLOBETASOL seulement pendant de courtes périodes.

La crème MYLAN-CLOBETASOL ne doit pas s'appliquer sous pansement occlusif.

INFORMATION À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS

Ce médicament doit être utilisé comme vous l'a indiqué votre médecin sans dépasser la durée la durée prescrite de traitement. Ce médicament est destiné uniquement à l'usage externe. Évitez tout contact avec les yeux.

On ne doit pas utiliser ce médicament pour traiter aucun autre trouble sauf celui pour lequel il a été prescrit.

La région de la peau traitée ne doit pas recouverte de bandages ni d'aucune autre matière pouvant s'avérer occlusive.

Les patients devraient signaler tout signe de réaction indésirable locale à leur médecin.

PHARMACOLOGIE

Des études ont démontré que le 17-propionate de clobétasol produit des effets topiques (dermatologiques) et généraux de nature pharmacologique et métabolique qui sont caractéristiques de la classe de médicaments à laquelle il appartient. Cependant, tandis que les effets physiologiques, pharmacologiques et cliniques des corticostéroïdes sont bien connus, les mécanismes d'action de ces agents dans chaque affection ne sont pas bien élucidés.

Études chez l'animal :

L'activité thymolytique du 17-propionate de clobétasol s'est révélée différente d'une espèce à l'autre. Chez la souris, cette activité était de deux à 10 fois plus grande que celle de l'alcool de bétaméthasone, selon la voie d'administration. Chez le rat, les deux médicaments avaient une activité égale.

Une différence semblable entre les espèces s'est aussi observée dans l'activité antigranulome du 17-propionate de clobétasol. Lorsque cette activité a été déterminée chez la souris, au moyen de pellets de laine de coton imbibés de carragénine, le 17-propionate de clobétasol, administré par voie sous-cutanée, avait une puissance cinq fois supérieure à celle de l'alcool de bétaméthasone. Chez le rat, les deux stéroïdes avaient une activité à peu près égale.

Le 17-propionate de clobétasol et l'alcool de bétaméthasone ont tous les deux montré une activité minéralocorticoïde également faible chez le rat.

Chez les souris femelles, le 17-propionate de clobétasol n'a pas exercé d'activité androgène et anabolisante comme l'ont déterminé les mesures des glandes préputiales et du taux de croissance. Le 17-propionate de clobétasol était également inactif chez le rat mâle comme l'ont établi les mesures de la vésicule séminale, du muscle releveur de l'anus et du taux de croissance.

Chez les souris, le 17-propionate de clobétasol a produit une activité anti-oestrogénique, comme l'a montré la mesure du poids de l'utérus après l'administration d'œstrone et de 17-propionate de clobétasol.

Comparativement à la progestérone, le 17-propionate de clobétasol a montré une activité anti-oestrogénique marquée chez les rates ovariectomisées.

Chez les rats à peine sevrés, l'activité oestrogénique était environ cinq cent fois inférieure à celle de l'œstrone.

Chez les lapines, lorsque le 17-propionate de clobétasol était administré par voie sous-cutanée, son activité progestative était à peu près cinq fois plus grande que celle du 17-valérate de bétaméthasone; par contre, lorsqu'il était pris par voie orale, son activité équivalait à seulement la moitié de l'activité de ce stéroïde.

Le 17-propionate de clobétasol n'a pas montré d'activité antigonadotrope chez les rats mâles à peine sevrés.

Études chez l'homme

La puissance du 17-propionate de clobétasol a été comparée à celle de l'acétonide de fluocinolone et à celle du 17-valérate de bétaméthasone chez des sujets volontaires employant l'épreuve de vasoconstriction. Le 17-propionate de clobétasol s'est avéré 18 fois plus puissant que l'acétonide de fluocinolone et six fois plus puissant que le 17-valérate de bétaméthasone.

Mille cent cinquante patients présentant des lésions bilatérales de psoriasis ou d'eczéma ont participé à un essai international contrôlé qui comparait l'efficacité et l'innocuité de la crème de 17-propionate de clobétasol à celles du fluocinonide, de l'acétonide de fluocinolone et du 17-valérate de bétaméthasone. Les résultats ont montré que la crème de 17-propionate de clobétasol était efficace, particulièrement dans le psoriasis.

Une comparaison de la biodisponibilité de 30 préparations de stéroïdes topiques existant sur le marché a été faite à l'aide d'une version modifiée du test du blanchiment. Les résultats ont mis en évidence une activité importante de la crème de 17-propionate de clobétasol.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë (DL₅₀) a été déterminée chez plusieurs espèces par les voies d'administration orale (p.o.), sous-cutanée (s.c.) et intrapéritonéale (i.p). La voie sous-cutanée s'est révélée la plus toxique à la fois chez la souris et chez le rat.

Espèces	Voie d'adm.	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	s.c	M	81,7
		F	81,7
	i.p	M	156,4
		F	117,8
Rats	s.c	M	397,3
		F	365,8
	i.p	M	413,7
		F	351,3
	p.o	M et F	>3,000

Après une seule injection sous-cutanée de 1, 2, ou 4 g/kg de 17-propionate de clobétasol, la majorité des souris ont présenté une nécrose hépatique et une atrophie du thymus. Certains animaux ont aussi fait une néphrite interstitielle.

Les rats qui ont reçu une seule injection sous-cutanée de 1 g/kg de 17-propionate de clobétasol manifestaient une nécrose graisseuse du foie et une néphrocalcinose à l'examen histologique. Une dose orale de 1 g/kg a donné des résultats semblables.

Aucun changement histologique d'origine médicamenteuse n'a été trouvé chez les cobayes recevant une seule injection sous-cutanée de 60 mg/kg de 17-propionate de clobétasol.

À l'opposé, une seule injection intramusculaire de 60 mg/kg de 17-propionate de clobétasol a causé une hémorragie intra-alvéolaire et une involution du thymus chez trois lapins sur quatre. Tous les animaux avaient des cellules périportées mousseuses avec une augmentation du contenu en glycogène. Quelques points d'injection laissaient voir de petits foyers de nécrose musculaire. Aucun animal n'est mort.

Chez les chats, une seule injection intramusculaire de 60 mg/kg de 17-propionate de clobétasol a entraîné des modifications cytoplasmiques du cœur et du foie, accompagnées d'une infiltration lipidique. Le thymus a subi une involution. Aucun animal n'est mort.

Chez les chiens, une seule injection intramusculaire de 15 mg/kg de 17-propionate de clobétasol a produit une augmentation du contenu en glycogène du foie, une perte pondérale et un méléna. Un chien souffrait d'une inflammation des glandes salivaires. Une dose de 60 mg/kg a entraîné la formation d'un abcès local au point d'injection chez un chien. Sur le plan histologique, il existait une infiltration lipidique du cœur et du foie ainsi qu'une involution du thymus. L'un des chiens est devenu moribond à la dose la plus élevée.

Toxicité Subaiguë

Chez des rats qui avaient reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 17-propionate de clobétasol pendant 12 semaines à des doses allant de 1, 44 µg à 180 µg/kg, les résultants ont montré un retard de croissance, une augmentation de la concentration en hémoglobine, une leucopénie, une élévation de l'ASAT, une réduction du poids du thymus, une baisse de la glycémie et une atrophie des surrénales. Chez les femmes, une diminution du poids de l'utérus et une hypoplasie de la moelle osseuse ont été notées. Certains animaux étaient atteints d'une maladie respiratoire chronique et d'une néphrite interstitielle.

Chez les chiens, des injections intramusculaires quotidiennes de 1, 44, 7, 2, 36, 0 ou 180 µg/kg de 17-propionate de clobétasol ont été administrées pendant 13 semaines. Une diminution de l'hémoglobine, une leucopénie, un accroissement des protéines sériques, une augmentation du poids du foie et des reins, une atrophie des surrénales et une élévation des phosphatases alcalines ont été observés. Un chien est mort après avoir reçu 40 injections de la dose la plus élevée.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Aucun cas de mortalité liée à la gestation n'a été relevé chez les souris traitées par des injections sous-cutanées de 17-propionate de clobétasol à des doses de 0, 03, 0, 1, 0, 3, ou 1, 0 mg/kg du jour 7 au jour 16 de la gestation. À la dose la plus élevée le nombre de fœtus vivants a baissé et les points de résorption ont augmenté. Aux doses allant de 0, 1 à 1, 0 mg/kg, une hausse de la fréquence des cas de fente palatine et des cas d'immaturité et d'anomalies du squelette s'est observée; cette hausse était reliée à la dose administrée.

Chez les lapines recevant du 17-propionate de clobétasol à raison de doses de 1, 3, ou 10 µg/kg par jour administrées en injections sous-cutanées, du jour 6 au jour 18 de la gestation, une réduction du gain pondéral des mères a été observée à la dose la plus élevée. Aucun effet indésirable sur les fœtus n'a été constaté à la dose de 1 µg/kg; mais le médicament était tératogène aux doses de 3 et de 10 µg/kg. Une dose de 3 µg/kg a augmenté l'immaturité du squelette et causé une fente palatine. La dose la plus élevée a entraîné une baisse du nombre de fœtus vivants et une diminution du poids des petits, en plus d'augmenter la fréquence des cas de fente palatine et d'anomalies du squelette.

Irritation locale :

Une étude comparant l'irritation cutanée causée par la crème MYLAN-CLOBETASOL à 0,05 % (Genpharm) et l'irritation cutanée produite par une marque de crème de 17-propionate de clobétasol à 0,05 % commercialisée au Canada a été effectuée sur des lapins albinos Nouvelle-Zélande. Les résultats montrent que les scores d'irritation primaire (\pm É.T) basés sur les observations de l'irritation faites à 1, 24 et 48 heures, étaient de 0,39 (\pm 0,14) pour la crème MYLAN-CLOBETASOL et de 0,50 (\pm 0,33) pour la marque de crème de 17-propionate de clobétasol à 0,05% commercialisée au Canada. Les résultats soulignent que les deux préparations ont essentiellement le même potentiel de non-irritation de la peau.

RÉFÉRENCES

Adrenocorticoids. United States Pharmacopoeia. Drug Information for the health care profession. Ninth Edition 1989; IA:52-68.

Barry B.W. and Woodford R. Comparative bioavailability of proprietary topical corticosteroid preparations; vasoconstrictor assays on thirty creams and gels. *Br J Dermatol* 1974; 91:323-338.

Bjornberg A. and Hellgren, L. Treatment of psoriasis with clobetasol propionate: A double-blind comparison with betamethasone valerate. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:36-8.

Chalmers R.J.G., Beck M.H. and Muston H.L. Simultaneous hypersensitivity to clobetasone butyrate and clobetasol propionate. *Contact Dermatitis* 1983; 9(4):317-8.

Dooms-Goosens A., Vanhee J., Vanderheyden D., Gevers D., Willems L. and Degriff H. Allergic contact dermatitis to topical corticosteroids: clobetasol propionate and clobetasone butyrate. *Contact Dermatitis* 1983, 9:470-8.

Mylan Pharmaceuticals ULC Data on file.

Jegasothy B., Jacobson C., Levine N., Millikan L., Olsen E., Pinnell S., Cole G., Weinstein G., Porter M. Clobetasol propionate versus fluocinonide cream in psoriasis and eczema. *Int J Dermatol* 1985; 24(7):461-5.

Schwarz K.J., Konzelmann M., Yawalkar S.J. A double-blind comparison between a new trihalogenated dermatocorticosteroid (Halomethasone) cream and clobetasol 17-propionate (Dermovate) cream. *Br J Clin Pract* 1982; 36(5):192-6.

Sparkes C.G. and Wilson L. The clinical evaluation of a new topical corticosteroid, clobetasol propionate. An international controlled trial. *Br J Dermatol* 1974; 90:197-203.

Staughton R. C. D. and August P.J. Cushing's syndrome and pituitary-adrenal suppression due to clobetasol propionate. *Br Med J* 1975; 2:419-421.

Svartholm H., Larsson L., and Frederiksen B. Intermittent topical treatment of psoriasis with clobetasol propionate ('Dermovate'). *Curr Med Res Opin* 1982; 8(3):154-7.

Technilab Product Monograph. Dermasone Cream, Ointment, Scalp Lotion (Clobetasol 17-propionate 0.05%). Montreal, Canada. August 24th, 1992.

Temovate (Clobetasol propionate) Cream, Ointment, Scalp Application 0.05%. Glaxo Dermatology, Division of Glaxo Inc. Physicians Desk Reference 46th Edition, 1992; 1056-1057.

Van Ketel W.G. and Swain A.F. Allergy to clobetasol-17-propionate (Dermovate). *Contact Dermatitis* 1981; 7(5):278-9.