

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU  
PATIENT

**PrBETEFLAM<sup>MC</sup>**

Timbre de valérate de bétaméthasone pour usage topique

2,25 mg

Timbre de corticostéroïde pour usage topique

Cipher Pharmaceuticals Inc.  
2345 Argentia Road, Suite 100A  
Mississauga (Ontario)  
Canada L5N 8K4

Date de préparation :  
3 décembre 2015

Numéro de contrôle de la soumission : 180711

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....                                       | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....   | 3         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                      | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 7         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                       | 9         |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....   | 9         |
| SURDOSAGE .....  | 11        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....                             | 11        |
| CONSERVATION ET STABILITÉ .....  | 13        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION .....                    | 13        |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....             | 13        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                     | <b>14</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                     | 14        |
| ESSAIS CLINIQUES .....   | 14        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 20        |
| TOXICOLOGIE .....  | 22        |
| RÉFÉRENCES .....   | 24        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT</b> | <b>25</b> |

## PrBETEFLAM<sup>MC</sup>

timbre de valérate de bétaméthasone pour usage topique

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et teneur   | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique  |
|-----------------------|--|---|
| Topique               | Chaque timbre pour usage topique contient 2,25 mg (0,1 % p/p) de valérate de bétaméthasone équivalent à 1,845 mg de bétaméthasone.<br>Chaque timbre mesure 7,5 cm x 10 cm. | <i>Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BETEFLAM<sup>MC</sup> (valérate de bétaméthasone) est indiqué dans le traitement chez l'adulte, sur un maximum de 30 jours, du psoriasis en plaques léger ou modéré sur les coudes et les genoux.

##### Personnes âgées (> 65 ans)

Un nombre limité de sujets de plus de 65 ans ont été traités par BETEFLAM<sup>MC</sup> dans les essais cliniques; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

##### Enfants et adolescents (< 18 ans)

BETEFLAM<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Patients hypersensibles à d'autres corticostéroïdes.
- Patients porteurs de lésions virales (p. ex. herpès ou varicelle), atteints d'une infection bactérienne ou fongique de la peau ou d'une infection parasitaire,

présentant des manifestations cutanées attribuables à la tuberculose ou la syphilis ou des éruptions cutanées après avoir reçu un vaccin.

- Patients de moins de 18 ans.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Il faut conseiller aux patients d'informer les médecins qu'ils consultent de l'utilisation antérieure ou actuelle de corticostéroïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne et métabolisme).

BETEFLAM<sup>MC</sup> ne doit pas être couvert d'un pansement occlusif en raison du risque d'exposition générale accrue et d'infection.

Les maladies qui augmentent l'absorption générale du médicament peuvent accroître l'exposition du patient au médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

BETEFLAM<sup>MC</sup> n'a pas été étudié dans le traitement du psoriasis du visage, du cuir chevelu ou des surfaces intertrigineuses.

### **Appareil cardiovasculaire**

Il faut prendre les précautions qui s'imposent lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques chez les patients atteints de dermatite de stase et d'autres maladies de la peau associées à une mauvaise circulation.

L'usage de corticostéroïdes près d'ulcères de jambes chroniques peut être associé à un taux accru de réactions locales d'hypersensibilité et à un taux accru d'infection locale.

### **Fonction endocrinienne et métabolisme**

L'absorption de corticostéroïdes dans la circulation générale peut produire une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) pouvant mener à un hypoadrénalisme et un hypercorticisme surrénalien secondaires, notamment des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie.

L'emploi d'autres corticostéroïdes topiques ou à action générale en même temps que BETEFLAM<sup>MC</sup> peut entraîner un effet cumulatif et accroître le risque d'effet inhibiteur sur le HHS.

L'état du patient devra être évalué dès qu'on soupçonne une inhibition de l'axe HHS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Surveillance et épreuves de laboratoire).

## **Fonction hépatique**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> en présence d'insuffisance hépatique. Étant donné que les corticostéroïdes subissent un métabolisme hépatique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise BETEFLAM<sup>MC</sup> chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

## **Système immunitaire**

Les produits médicinaux contenant des corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence en cas d'atteinte du système immunitaire (lymphocytes T) ou chez les patients qui sont traités par des immunosuppresseurs.

Les corticostéroïdes topiques peuvent augmenter le risque d'infections, y compris l'aggravation d'une infection cutanée, d'une infection masquée et d'infections secondaires. Plus particulièrement, les infections bactériennes sont favorisées par l'état humide et chaud des replis cutanés ou créé par l'emploi d'un pansement occlusif. En cas d'apparition d'une infection cutanée concomitante, il faut mettre fin au traitement par BETEFLAM<sup>TM</sup> et administrer un traitement antibiotique.

## **Fonction rénale**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> en présence d'insuffisance rénale. Étant donné que les corticostéroïdes sont éliminés par voie rénale, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise BETEFLAM<sup>MC</sup> chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **Sensibilité/résistance**

Les réactions locales d'hypersensibilité peuvent produire des symptômes semblables à ceux de la maladie traitée par BETEFLAM<sup>MC</sup>. En cas de réaction d'hypersensibilité, il faut mettre fin au traitement par BETEFLAM<sup>TM</sup> et instaurer le traitement approprié.

Une absence de guérison, et non une exacerbation clinique de la maladie, permet habituellement de diagnostiquer une dermatite de contact résultant d'une allergie aux corticostéroïdes. Une telle observation doit être corroborée par le test épicutané correspondant à ce diagnostic.

Le produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, qui peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité (parfois retardées).

## **Appareil tégumentaire**

La prudence est de mise lorsqu'on utilise BETEFLAM<sup>MC</sup> étant donné que les corticostéroïdes topiques peuvent entraîner des rechutes par rebond ou l'apparition d'une tolérance et sont

associés à un risque de psoriasis pustuleux généralisé et à l'apparition d'effets toxiques locaux ou généraux.

L'emploi prolongé de préparations de corticostéroïdes topiques peut entraîner l'apparition de stries ou d'une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. En cas d'apparition d'une atrophie cutanée, il faut mettre fin au traitement par BETEFLAM<sup>MC</sup>.

Les états et situations qui augmentent l'absorption générale peuvent accroître l'exposition du patient au médicament. De telles situations incluent la puissance du corticostéroïde topique et la préparation utilisée, l'application de corticostéroïdes topiques sur de grandes surfaces corporelles ou sur des surfaces intertrigineuses (comme les aisselles ou la région anogénitale), la fréquence d'application, l'emploi sur une longue période ou l'ajout d'un pansement occlusif. Parmi les autres facteurs de risque d'augmentation des effets généraux, notons une hydratation accrue de la couche cornée, l'emploi sur des surfaces où la peau est mince (comme le visage) et sur une surface de peau lésée ou en présence d'affections s'accompagnant d'une altération de la barrière cutanée.

Le potentiel phototoxique de BETEFLAM<sup>MC</sup> n'a pas été évalué. Il faut faire preuve de prudence lors de l'exposition du timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> à la lumière intense du soleil ou à des rayons UV.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Les données sur l'emploi du valérate de bétaméthasone chez la femme enceinte sont limitées.

On a montré que l'administration topique et sous-cutanée de corticostéroïdes à des animaux gravides entraînait des anomalies dans le développement fœtal, comme une fente palatine et des malformations squelettiques (voir TOXICOLOGIE). La pertinence de ces observations chez l'humain n'a pas été établie. Par conséquent, il ne faut envisager l'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> pendant la grossesse que si les avantages pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut utiliser la quantité minimale sur la période la plus courte possible.

**Allaitement :** L'innocuité des corticostéroïdes topiques pendant la période d'allaitement n'a pas été établie.

Les corticostéroïdes administrés par voie générale apparaissent dans le lait humain et pourraient inhiber la croissance, interférer avec la production endogène de corticostéroïdes ou causer d'autres effets indésirables. On ignore si l'administration topique de corticostéroïdes pourrait entraîner une absorption générale suffisante pour produire des quantités décelables dans le lait humain. Il ne faut envisager l'administration de BETEFLAM<sup>MC</sup> pendant la période d'allaitement que si les avantages pour la mère l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité de BETEFLAM<sup>MC</sup> n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents. BETEFLAM<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Les enfants et les adolescents ont un rapport plus élevé de surface cutanée par rapport à la masse corporelle, ce qui accroît leur risque d'inhibition de l'axe HHS lorsqu'ils sont traités par des corticostéroïdes topiques. Ils courent donc un risque plus élevé d'insuffisance surrénalienne pendant le traitement et après l'arrêt de celui-ci.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Le nombre de patients de plus de 65 ans traités par BETEFLAM<sup>MC</sup> dans les essais cliniques est limité; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies dans cette population de patients.

Il faut faire preuve de prudence dans l'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> chez les patients âgés, en raison de leur fragilité cutanée accrue et de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de comorbidités et du recours à des médicaments concomitants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Race :** L'innocuité et l'efficacité de BETEFLAM<sup>MC</sup> n'ont été établies que dans la population de race blanche.

**Surveillance et épreuves de laboratoire :** Le test de stimulation à la cosyntropine (ACTH<sub>1-24</sub>) peut être utile pour évaluer la présence d'une inhibition de l'axe HHS.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

Les effets indésirables fréquents qui ont été signalés chez les patients traités par BETEFLAM<sup>MC</sup> étaient des troubles des tissus cutanés et sous-cutanés; ces effets indésirables ont été notés chez moins de 5 % des patients traités. Il s'agissait d'effets locaux se manifestant sur la surface de peau où le timbre avait été appliqué.

### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

L'innocuité de BETEFLAM<sup>MC</sup> a été évaluée par la surveillance des effets indésirables survenant pendant des études de phase II et III contrôlées par traitement actif et avec répartition aléatoire d'une durée de 3 à 5 semaines. Les études menées chez des patients atteints de psoriasis ont porté sur un total de 299 patients traités par BETEFLAM<sup>MC</sup>. Tous les effets indésirables notés avec BETEFLAM<sup>MC</sup> ont été observés à une fréquence inférieure à 1 % (voir le tableau 1).

**Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables liés au médicament dans l'ensemble des études menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques léger ou modéré**

| Système / organe                                      | BETEFLAM <sup>MC</sup><br>N = 299 | Agents de comparaison (n = 288)                             |  |
|---|-----------------------------------|---|--|
|   |                                   | Valérate de<br>bétaméthasone en<br>crème à 0,1 %<br>n = 129 | Calcipotriol à 50 µg/g +<br>dipropionate de<br>bétaméthasone à 0,5 mg/g<br>en onguent<br>n = 159 |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b> |                                   |   |  |
| Folliculite au point d'application                    | 0                                 | 1 (0,8 %)   | 0  |
| Folliculite   | 0                                 | 1 (0,8 %)   | 0  |
| Prurit  | 2 (0,7 %)                         | 0   | 0  |
| Éruption  | 0                                 | 2 (1,6 %)   | 0  |
| Éruption papuleuse                                    | 0                                 | 1 (0,8 %)   | 0  |
| Éruption prurigineuse                                 | 0                                 | 1 (0,8 %)   | 0  |
| Érosion cutanée                                       | 1 (0,3 %)                         | 0   | 0  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                    |                                   |   |  |
| Sensation de brûlure                                  | 1 (0,3 %)                         | 0   | 0  |
| <b>Troubles généraux et au point d'administration</b> |                                   |   |  |
| Prurit au point d'application                         | 0                                 | 1 (0,8 %)   | 0  |

### **Anomalies des résultats des tests d'hématologie et de biochimie clinique**

L'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> a été associé à une légère baisse du cortisol plasmatique chez certains patients.

### **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été notés au cours de l'utilisation de BETEFLAM<sup>MC</sup> après son approbation. Étant donné que ces réactions sont signalées de façon volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'évaluer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles généraux et au point d'application :** œdème, éruption cutanée, épidermolyse, douleur, sensation de brûlure, érythème, prurit, hypersensibilité, pousse anormale de poils

**Infections et infestations :** zona, infection au point d'administration



**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** eczéma, eczéma dysidrosique, dermatite, dermatite de contact, dermatite bulleuse, ulcération du psoriasis, hypertrophie cutanée, augmentation de la surface du psoriasis en plaques, peau sèche, stries cutanées

**Troubles vasculaires :** fragilité des capillaires

### **Autres effets indésirables reconnus pour être associés aux corticostéroïdes topiques**

Éruptions acnéiformes, purpura, exfoliation de la peau, hypertrichose, hyperesthésie, sensation de tiraillement, folliculite et hypopigmentation de la peau.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucun essai clinique n'a été conçu précisément pour évaluer le potentiel d'interactions de BETEFLAM<sup>MC</sup> avec d'autres médicaments, avec des aliments, avec des plantes médicinales ou avec des épreuves de laboratoire.

### **Interactions médicament-médicament**

Il a été montré que l'administration concomitante de médicaments pouvant inhiber le CYP3A4 (p. ex. le ritonavir, l'itraconazole) réduisait le métabolisme des corticostéroïdes, entraînant une exposition générale accrue.

Aux doses recommandées, BETEFLAM<sup>MC</sup> n'entraîne pas d'interactions médicamenteuses significatives sur le plan médical, selon les données actuelles.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

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

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les corticostéroïdes peuvent altérer les résultats du test de réduction du nitrobleu de tétrazolium pour le dépistage d'infections bactériennes de manière à produire de faux résultats négatifs.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

## **Considérations posologiques**

- Il faut aviser les patients d'utiliser la quantité minimale de timbres BETEFLAM<sup>MC</sup> pour la période la plus courte possible permettant d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité, étant donné le risque d'inhibition de l'axe HHS et d'atrophie cutanée associée aux corticostéroïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- La fréquence accrue de réduction de la fonction hépatique ou rénale chez les personnes âgées peut ralentir l'élimination du produit en cas d'absorption générale. Les personnes âgées peuvent aussi être plus susceptibles de présenter une absorption percutanée et les effets potentiels d'une absorption générale. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence quand on utilise BETEFLAM<sup>MC</sup> chez les personnes de 65 ans ou plus.

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Appliquer le timbre à usage topique une fois par jour sur la surface de peau à traiter. Le timbre peut être coupé en fonction de la taille de la lésion. La dose quotidienne recommandée est de cinq (5) timbres maximum, ce qui correspond à 11,25 mg par jour de valérate de bétaméthasone.

La durée de la période de traitement ne devrait pas dépasser 30 jours. L'innocuité et l'efficacité de BETEFLAM<sup>MC</sup> n'ont pas été vérifiées au-delà de 30 jours.

Un nouveau timbre topique doit être appliqué toutes les 24 heures. La durée minimale d'application devrait être de 20 heures. Il est également conseillé d'attendre au moins 30 minutes entre deux applications.

**Enfants et adolescents :** BETEFLAM<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il faut faire preuve de prudence dans l'emploi de BETEFLAM<sup>MC</sup> chez les patients âgés, en raison de leur fragilité cutanée accrue et de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de comorbidités et du recours à des médicaments concomitants.

**Insuffisance rénale ou hépatique :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la quantité minimale doit être utilisée sur la période la plus courte possible permettant d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique et aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

## **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit appliquer un timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> dès qu'il se rend compte de son oubli. Si le patient constate son oubli alors qu'il est presque temps

d'appliquer la dose suivante, il devrait attendre et appliquer le timbre suivant à l'heure prévue. Il devrait ensuite revenir à l'horaire habituel d'application.

### **Administration**

Bien nettoyer et assécher la surface à traiter avant chaque application afin que le timbre à usage topique adhère bien à la peau.

Ouvrir le sachet contenant le timbre et, si nécessaire, couper le timbre à une taille correspondant à la surface à traiter. Retirer la pellicule protectrice et appliquer le côté adhésif contenant le médicament sur la surface de peau à traiter.

Une fois appliqué sur la peau, le timbre ne doit pas être retiré puis réutilisé.

Il est conseillé aux patients de prendre un bain ou une douche entre les applications.

Si les bords du timbre commencent à se soulever, il est conseillé d'appliquer une petite section de ruban adhésif contenant le médicament uniquement sur la partie qui se soulève.

Une fois le timbre appliqué sur la peau, il ne doit pas entrer en contact avec de l'eau. Si le timbre est mouillé, il est conseillé de le retirer et d'attendre l'heure de la dose suivante prévue avant d'appliquer un nouveau timbre.

Il ne faut jamais couvrir le timbre pour usage topique en entier avec un pansement ou du matériel occlusifs.

Les timbres BETEFLAM<sup>MC</sup> qui ont été utilisés doivent être retirés avec soin afin d'éviter toute irritation de la peau lésée. Les timbres doivent être jetés avec précaution, qu'ils aient été utilisés ou non, afin d'éviter toute application ou ingestion accidentelles.

### **SURDOSAGE**

En raison de la voie d'administration de BETEFLAM<sup>MC</sup>, il est peu probable que surviennent des signes ou symptômes de surdose de corticostéroïde. En cas d'effets toxiques chroniques, il faut procéder à un sevrage graduel du corticostéroïde.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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

#### **Mode d'action**

BETEFLAM<sup>MC</sup> contient du valérate de bétaméthasone, qui appartient à une classe de corticostéroïdes topiques puissants. Les corticostéroïdes topiques sont dotés de propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices communes. Le mécanisme derrière l'activité inflammatoire des corticostéroïdes reste à éclaircir. Cependant, on croit que les corticostéroïdes exercent leur effet par l'induction de protéines inhibitrices de la phospholipase A2, appelées lipocortines. On a formulé l'hypothèse que ces protéines régulent la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes par l'inhibition de la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

### **Pharmacodynamie**

Les effets vasoconstricteurs et anti-inflammatoires de BETEFLAM<sup>MC</sup> ont été confirmés dans des études de pharmacodynamie. Les résultats d'évaluations colorimétriques cutanées ont montré que l'activité vasoconstrictrice de BETEFLAM<sup>MC</sup> est comparable à celle d'une crème de valérate de bétaméthasone à 0,12 % qu'on trouve sur le marché. Des évaluations colorimétriques ont également montré que l'activité anti-inflammatoire de BETEFLAM<sup>MC</sup> est comparable à celle d'une crème de bétaméthasone à 0,12 % appliquée sous pansement occlusif (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie).

### **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques de la classe des corticostéroïdes à application topique ne sont pas complètement élucidées.

**Absorption :** Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés dans la circulation générale à partir de la peau intacte et saine. L'absorption de corticostéroïdes appliqués sur la peau est contrôlée par la couche cornée, et seule une petite partie pénètre le derme et atteint la circulation générale. L'absorption percutanée peut être accrue par l'occlusion, l'hydratation de la couche cornée, l'inflammation et /ou d'autres processus pathologiques affectant la peau.

L'application de six timbres BETEFLAM<sup>MC</sup> par jour pendant trois semaines consécutives chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique a produit de très faibles concentrations plasmatiques de bétaméthasone, situées sous le seuil inférieur de quantification de 50 pg/mL chez environ la moitié des patients. Les taux plasmatiques maximaux de bétaméthasone n'ont jamais dépassé 265 pg/mL.

**Distribution :** Les corticostéroïdes se lient aux protéines plasmatiques à des niveaux variés et se distribuent largement dans les tissus périphériques et les organes.

**Métabolisme :** Une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques suivent les mêmes voies pharmacocinétiques que les corticostéroïdes administrés par voie orale. Les corticostéroïdes sont principalement métabolisés dans le foie par l'enzyme CYP3A4.

**Excrétion :** Les corticostéroïdes et leurs métabolites forment des conjugués dans le foie et les reins avec des sulfates et l'acide glucuronique pour ensuite être excrétés dans l'urine. Par ailleurs, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Garder le timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> dans son sachet d'origine. Une fois le sachet ouvert, le timbre doit être utilisé immédiatement.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION**

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

Une fois utilisé, jeter le timbre de manière à éviter toute application ou ingestion accidentelles.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

BETEFLAM<sup>MC</sup> est un timbre formé d'une base adhésive, d'une étoffe non tissée laminée et d'une pellicule protectrice. La base adhésive contient 2,25 mg (0,1 % p/p) de valérate de bétaméthasone, distribuée uniformément entre l'étoffe non tissée laminée et la pellicule protectrice. Les ingrédients non médicinaux de chaque partie du timbre sont énumérés ci-dessous.

Base adhésive : 1,3-butylène glycol, glycinat d'aluminium, carmellose sodique, EDTA disodique, glycérol, hydroxypropylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), acide polyacrylique, solution aqueuse d'acide polyacrylique, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée, hyaluronate de sodium, polyacrylate de sodium et acide tartrique.

Étoffe non tissée laminée : étoffe non tissée (fibres de polypropylène/polyéthylène et de rayonne) laminée avec une pellicule de copolymère d'éthylène et de méthacrylate de méthyle.

Pellicule protectrice : pellicule de téréphtalate de polyéthylène.

Chaque timbre est emballé individuellement dans un sachet de papier, de polyéthylène, d'aluminium et de copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique. Chaque timbre pour usage topique mesure 7,5 cm x 10 cm. BETEFLAM<sup>MC</sup> est offert en boîtes de 4, 8 ou 16 timbres topiques.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

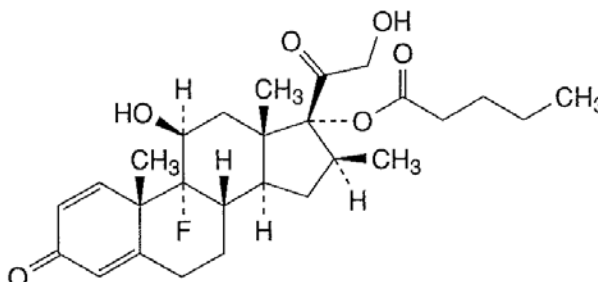
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Valérate de bétaméthasone

Nom chimique :

Pregna-1,4-diène-3,20-dione,9-fluoro-11,21-dihydroxy-16-méthyl-17-[(1-oxopentyl)oxy]-, (11 $\beta$ , 16 $\beta$ ); 9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -méthylpregna -1,4-diène-3,20-dione 17-valérate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub>; 476,59



Formule développée :

Propriétés physicochimiques :

Le valérate de bétaméthasone est une poudre cristalline ou microcristalline blanche ou blanchâtre et est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, le chlorure de méthylène et le chloroforme, et légèrement soluble dans le benzène et l'éther.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Aspects démographiques et méthodologie des essais (essais déterminants)

L'efficacité clinique de BETEFLAM<sup>MC</sup> (valérate de bétaméthasone) a été démontrée lors de deux études multicentriques, contrôlées par traitement actif, avec répartition aléatoire et à simple insu (évaluateur) comptant 555 patients atteints de psoriasis vulgaire en plaques chronique d'intensité légère ou modérée, dont 281 patients ayant été traités par BETEFLAM<sup>MC</sup> (études 04EU-BMT06 et 09EU-BMT12) (tableau 2).

**Tableau 2 : Sommaire des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques déterminants sur le traitement du psoriasis en plaques chronique**

| Étude                                   |                              | 04EU-BMT06   | 09EU-BMT12   |
|---|------------------------------|--|--|
| <b>Plan de l'étude</b>                  |                              | Étude multicentrique et prospective, contrôlée par traitement actif, avec groupes parallèles et répartition aléatoire, à simple insu (évaluateur)  | Étude multicentrique et prospective, contrôlée par traitement actif, avec groupes parallèles et répartition aléatoire, à simple insu (évaluateur)  |
| <b>Durée</b>                            |                              | 3 semaines + 2 semaines supplémentaires si les plaques n'avaient pas disparu après 3 semaines (maximum 5 semaines)   | Maximum 4 semaines   |
| <b>Posologie, voie d'administration</b> |                              | Timbre BETEFLAM <sup>MC</sup> appliqué une fois par jour sur les plaques cibles (minimum 2 timbres; maximum 8 timbres, selon le nombre de plaques)<br><br>Groupe témoin : Valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 % appliquée deux fois par jour, le matin et le soir, sur les plaques cibles | Timbre BETEFLAM <sup>MC</sup> appliqué une fois par jour sur les plaques cibles (minimum 2 timbres; maximum 4 timbres, selon le nombre de plaques)<br><br>Groupe témoin : calcipotriol à 50 µg/g + dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg/g en onguent appliqué une fois par jour (quantité basée sur le nombre et l'étendue des plaques; maximum 60 g/semaine, soit 8,5 g/jour) |
| <b>Sujets</b>                           | <b>BETEFLAM<sup>MC</sup></b> | 116  | 165  |
|   | <b>Groupe témoin</b>         | 114  | 159  |
| <b>Âge moyen (écart)</b>                | <b>BETEFLAM<sup>MC</sup></b> | 48,7 ans (24 à 82)   | 47,5 ans (18 à 85)   |
|   | <b>Groupe témoin</b>         | 49,5 ans (19 à 85)   | 46,7 ans (19 à 79)   |
| <b>Sexe (% H/F)</b>                     | <b>BETEFLAM<sup>MC</sup></b> | 63H/27F  | 62H/38F  |
|   | <b>Groupe témoin</b>         | 71H/29F  | 62H/38F  |

H = hommes; F = femmes

Étude 04EU-BMT06 : Le principal critère d'évaluation était la rémission (disparition des lésions actives cibles) après 3 semaines de traitement, selon l'échelle PGA (*Psoriasis Global Assessment*) à 6 points, évaluée indépendamment, à partir d'images numérisées, par deux évaluateurs ne sachant pas quel traitement avait été reçu. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient les suivants : taux de rémission selon l'évaluation du patient et du chercheur aux semaines 3 et 5, étendue des lésions cibles, scores PGA, auto-évaluation par le patient de la gravité des symptômes, tolérabilité du traitement, acceptabilité/satisfaction à l'égard du traitement, facilité d'emploi, taux de rechute et délai avant l'apparition d'une rechute ou d'une réaction rebond. L'innocuité a été évaluée par la surveillance des manifestations indésirables (MI), en particulier l'atrophie cutanée, la folliculite et l'hypertrichose.

Étude 09EU-BMT12 : Le principal objectif de l'étude était d'évaluer la non-infériorité de BETEFLAM<sup>MC</sup> comparativement à un onguent contenant 50 µg de calcipotriol et 0,5 mg de dipropionate de bétaméthasone en ce qui a trait à la réduction du score à l'échelle TSS (*Total Severity Score*) à 4 points après quatre semaines de traitement. Le résultat du traitement a été évalué après 1, 2, 3 et 4 semaines de traitement par un chercheur ne sachant pas quel traitement

avait été reçu. Si, lors de toute visite d'évaluation, toutes les plaques repérées comme étant des lésions cibles étaient jugées comme ayant « disparu ou presque disparu » (score TSS  $\leq 1$ ), on mettait fin au traitement de l'étude et le sujet passait à une période d'observation de 8 semaines (sans traitement). À la semaine 4, on mettait fin au traitement des sujets n'ayant reçu aucun avantage significatif sur le plan clinique du traitement qui leur avait été assigné; ces sujets recevaient ensuite un autre traitement leur convenant. Les évaluations de la fin de l'étude ont eu lieu 8 semaines après la fin du traitement. Les critères d'évaluation secondaires prédéfinis incluaient les scores à l'échelle TSS à 4 points et à 3 points, y compris les sous-scores des symptômes et signes individuels, et les scores PGA obtenus à chaque visite, la proportion de patients dont les lésions avaient entièrement disparu après 4 semaines, la surface des plaques, la qualité de vie, l'évaluation par le patient de l'acceptabilité et de la satisfaction à l'égard du traitement, et le taux de rechute/réaction rebond pendant la période de suivi.

## Résultats des études

### Étude 04EU-BMT06

Au total, 230 sujets ont été randomisés et traités (116 dans le groupe sous BETEFLAM<sup>MC</sup> et 114 dans le groupe traité par le valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 %), formant la population de l'analyse selon l'intention de traiter (ITT).

La proportion de patients ayant obtenu la rémission après 3 semaines de traitement dans la population de l'analyse selon l'ITT, tel qu'analysé par des évaluateurs ne sachant pas quel traitement avait été reçu (principal critère d'évaluation), était significativement plus élevée dans le groupe sous BETEFLAM<sup>MC</sup> (n = 59; 52,7 %) comparativement au groupe traité par valérate de bétaméthasone en crème (n = 34; 31,2 %; p < 0,001).

Les analyses des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité ont confirmé les résultats de l'analyse du principal critère d'évaluation. Le tableau 3 présente un résumé des résultats liés aux critères d'évaluation principal et secondaires.

**Tableau 3 : Résultats des analyses des critères d'évaluation principal et secondaires de l'étude 04EU-BMT06 menée auprès de patients atteints de psoriasis vulgaire en plaques chronique d'intensité légère ou modérée**

| Critères d'évaluation  | RÉSULTATS              |  | Test statistique<br>(valeur p) |
|--|------------------------|--|--------------------------------|
|  | BETEFLAM <sup>MC</sup> | Valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 % |                                |
| <b>Principal critère d'évaluation (population en ITT)</b>  |                        |  |                                |
| Nombre de patients en rémission (score PGA = 0) après 3 semaines, selon l'évaluateur (avec insu) | ITT : 59 (52,68 %)     | ITT: 34 (31,19 %)                          | ITT: p < 0,001 <sup>a</sup>    |



### Critères d'évaluation secondaires (population en ITT)

|  |   |                            |               |
|--|---|----------------------------|---------------|
| Nombre (%) de patients en rémission après 3 semaines selon le chercheur principal/ selon l'évaluation du patient   | Chercheur principal   |                            |               |
|  | 54 (46,55 %)  | 23 (20,18 %)               | $p < 0,001^a$ |
|  | Évaluation par le patient   |                            |               |
|  | 52 (44,83%)   | 22 (19,30 %)               | $p < 0,001^a$ |
| Nombre (%) de patients en rémission après 5 semaines selon le chercheur principal/ selon l'évaluation du patient   | Évaluateur (avec insu)  |                            |               |
|  | 65 (58,04%)   | 45 (40,18 %)               | $p = 0,006^a$ |
|  | Chercheur principal   |                            |               |
|  | 81 (69,83%)   | 46 (40,35 %)               | $p < 0,001^a$ |
|  | Chercheur principal   |                            |               |
|  | 78 (67,24%)   | 44 (38,60 %)               | $p < 0,001^a$ |
| Surface totale des lésions cibles selon les évaluateurs (avec insu) à la semaine 3 et à la semaine 5 (BETEFLAM <sup>MC</sup> vs le valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 %; différence entre les moyennes ajustées)                               | Semaine 3 : -6,05 (IC à 95 % : -23,7 à 11,64)   |                            | $p = 0,501$   |
|  | Semaine 5 : -13,3 (IC à 95 % : -24,3 à -2,43)   |                            | $p = 0,017^a$ |
| Variations dans le score PGA selon l'évaluateur (avec insu), le chercheur principal et l'évaluation du patient aux semaines 3 et 5 (BETEFLAM <sup>MC</sup> vs le valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 %; différence entre les moyennes ajustées) | Évaluateur (à l'insu)   |                            |               |
|  | Semaine 3: -0,36 (IC à 95 % : -0,63/ -0,10)   |                            | $p = 0,007^a$ |
|  | Semaine 5: 0,33 (IC à 95 % : -0,59/ -0,06)  |                            | $p = 0,016^a$ |
|  | Chercheur principal   |                            |               |
|  | Semaine 3: -0,57 (IC à 95 % : -0,82/ -0,33)   |                            | $p < 0,001^a$ |
|  | Semaine 5: -0,64 (IC à 95 % : -0,91/ -0,38)   |                            | $p < 0,001^a$ |
|  | Évaluation par le patient   |                            |               |
|  | Semaine 3: -0,62 (IC à 95 % : -0,89/ -0,35)   |                            | $p < 0,001^a$ |
|  | Semaine 5: -0,67 (IC à 95 % : -0,96/ -0,38)   |                            | $p < 0,001^a$ |
|  | Évaluation par les patients des démangeaisons et de la douleur <sup>b</sup> aux semaines 3 et 5 (BETEFLAM <sup>MC</sup> vs le valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 %; différence entre les moyennes ajustées) | Démangeaisons <sup>b</sup> |               |
| Semaine 3: -0,21 (IC à 95 % : -0,31 / -0,73)   |   | Non significatif           |               |
| Semaine 5: -0,26 (IC à 95 % : -0,78 / 0,26)  |   | Non significatif           |               |
| Douleur <sup>b</sup>   |   |                            |               |
| Semaine 3: -0,13 (IC à 95 % : -0,49/0,23)  |   | Non significatif           |               |
| Semaine 5: -0,24 (IC à 95 % : -0,60/0,11)  |   | Non significatif           |               |
| Évaluation par le patient de l'acceptabilité du traitement / de la satisfaction à l'égard du traitement <sup>c</sup>   | 7,96 ± 1,98   | 7,11 ± 2,42                | $p < 0,005^a$ |

|   |   |   |                  |
|---|---|---|------------------|
| Évaluation par le patient de la facilité d'emploi <sup>d</sup>  | 6,63 ± 2,25                                   | 9,02 ± 1,40                                 | $p < 0,001^a$    |
| Nombre (%) de patients ayant présenté une rechute/réaction rebond et délai avant la survenue de la rechute/réaction rebond  | 9 (9,88 %) – 4 (4,94 %) – 46,27 ± 19,06 jours | 1 (2,08 %) – 4 (8,33 %) – 36,00 ± 1,00 jour | Non significatif |
| <p>a. Les résultats de la comparaison statistique penchent en faveur de BETEFLAM<sup>MC</sup>.</p> <p>b. La gravité des symptômes (démangeaisons, douleur) était évaluée par le patient, à l'aide d'une échelle catégorique de gravité à 10 points (allant de 0 = aucun symptôme à 10 = symptômes très graves)</p> <p>c. L'acceptabilité du traitement/la satisfaction à l'égard du traitement était évaluée par le patient, à l'aide d'une échelle catégorique à 10 points (allant de 0 = médiocre à 10 = excellente)</p> <p>d. La facilité d'emploi était évaluée par le patient, à l'aide d'une échelle catégorique à 10 points (allant de 0 = médiocre à 10 = excellente)</p> |   |   |                  |

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude confirment l'efficacité supérieure de BETEFLAM<sup>MC</sup> par rapport au valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 % dans le traitement du psoriasis en plaques chronique d'intensité légère ou modérée dans un contexte ressemblant à celui de la pratique clinique quotidienne.

### Étude 09EU-BMT12

Au total, 324 sujets ont été randomisés et traités (165 dans le groupe sous BETEFLAM<sup>MC</sup> et 159 dans le groupe recevant un onguent de calcipotriol à 50 µg et de dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg).

À la fin de la période de traitement de 4 semaines, les scores TSS moyens ajustés étaient de 1,981 dans le groupe sous BETEFLAM<sup>MC</sup> et de 1,693 dans le groupe recevant l'onguent d'association dans la population de l'analyse selon la conformité au protocole (analyse principale). La différence dans les scores TSS moyens ajustés entre les deux groupes (-0,288) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral correspondant de -0,610 à 0,034 était plus grande que la marge de non-infériorité prédéterminée de -1, montrant ainsi la non-infériorité de BETEFLAM<sup>MC</sup> par rapport au produit d'association. Les comparaisons entre les groupes relativement au principal critère d'évaluation de l'efficacité n'ont montré aucune différence significative sur le plan statistique aux différents points d'évaluation pendant le traitement et le suivi. Les résultats de l'analyse principale ont été confirmés dans les analyses de la population en intention de traiter.

L'analyse des critères secondaires d'efficacité a confirmé que l'efficacité clinique de BETEFLAM<sup>MC</sup> est comparable à celle de l'onguent d'association.

Le tableau 4 résume les résultats liés aux critères d'évaluation principal et secondaires.

**Tableau 4 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires de l'étude 09EU-BMT12 chez les patients atteints de psoriasis vulgaire en plaques chronique d'intensité légère ou modérée**

| Critère d'évaluation   | RÉSULTATS                    |  | Test statistique<br>(valeur <i>p</i> ) |
|--|------------------------------|--|--|
|  | BETEFLAM <sup>MC</sup>       | Onguent de calcipotriol à 50 µg/g et de dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg/g |  |
| <b>Principal critère d'évaluation (population en ITT)</b>  |                              |  |  |
| Échelle TSS à 4 points, telle qu'évaluée par le chercheur (avec insu) à la semaine 4   | 4,67 ± 2,20;<br>-5,04; -4,30 | 4,99 ± 1,88;<br>-5,31; -4,67   | <i>p</i> = 0,001                       |
| <b>Critères d'évaluation secondaires (population en ITT)</b>   |                              |  |  |
| Échelle TSS à 4 points, telle qu'évaluée par le chercheur (avec insu) aux semaines 1, 2 et 3 et pendant la période de suivi (moyennes ajustées des scores) | Semaine 1 : 4,348            | Semaine 1 : 4,232  | Semaine 1 : <i>p</i> = 0,440           |
|  | Semaine 2 : 3,558            | Semaine 2 : 3,136  | Semaine 2 : <i>p</i> = 0,005           |
|  | Semaine 3 : 2,878            | Semaine 3 : 2,513  | Semaine 3 : <i>p</i> = 0,012           |
|  | Suivi : 2,766                | Suivi : 3,412  | Suivi : <i>p</i> = 0,062               |
| Score PGA évalué par le chercheur (avec insu) (moyennes ajustées des scores)   | Semaine 1 : 2,446            | Semaine 1 : 2,394  | Semaine 1 : <i>p</i> = 0,420           |
|  | Semaine 2 : 2,135            | Semaine 2 : 2,018  | Semaine 2 : <i>p</i> = 0,097           |
|  | Semaine 3 : 1,927            | Semaine 3 : 1,784  | Semaine 3 : <i>p</i> = 0,057           |
|  | Semaine 4 : 1,454            | Semaine 4 : 1,295  | Semaine 4 : <i>p</i> = 0,073           |
| Nombre de patients dont les lésions actives avaient disparu selon le score PGA   | 76 (46,1 %)                  | 88 (55,3 %)  | <i>p</i> = 0,057                       |
| Nombre de patients dont les lésions actives avaient disparu selon le score TSS   | 75 (45,5 %)                  | 90 (56,6 %)  | <i>p</i> = 0,039                       |
| Score DLQI moyen total (moyennes ajustées des scores)  | Semaine 1 : 6,046            | Semaine 1 : 5,781  | Semaine 1 : <i>p</i> = 0,462           |
|  | Semaine 2 : 5,041            | Semaine 2 : 4,590  | Semaine 2 : <i>p</i> = 0,232           |
|  | Semaine 3 : 3,949            | Semaine 3 : 3,603  | Semaine 3 : <i>p</i> = 0,315           |
|  | Semaine 4 : 3,717            | Semaine 4 : 2,908  | Semaine 4 : <i>p</i> = 0,022           |
| Surface moyenne des plaques cibles (moyennes ajustées des scores)  | Semaine 1 : 35,077           | Semaine 1 : 34,118   | Semaine 1 : <i>p</i> = 0,604           |
|  | Semaine 2 : 31,241           | Semaine 2 : 27,391   | Semaine 2 : <i>p</i> = 0,037           |
|  | Semaine 3 : 29,494           | Semaine 3 : 22,895   | Semaine 3 : <i>p</i> < 0,001           |
|  | Semaine 4 : 27,687           | Semaine 4 : 21,281   | Semaine 4 : <i>p</i> = 0,002           |

|   |                  |                  |                        |
|---|------------------|------------------|------------------------|
| Échelle TSS à 3 points évaluée par les évaluateurs indépendants (avec insu) d'après des photographies prises aux semaines 1, 2, 3 et 4 (moyennes ajustées des scores) | Semaine 1: 3,178 | Semaine 1: 3,111 | Semaine 1: $p = 0,625$ |
|   | Semaine 2: 2,966 | Semaine 2: 2,599 | Semaine 2: $p = 0,012$ |
|   | Semaine 3: 2,780 | Semaine 3: 2,372 | Semaine 3: $p = 0,006$ |
|   | Suivi : 2,665    | Suivi : 2,309    | Suivi : $p = 0,016$    |
| Nombre de patients dont les lésions actives avaient disparu selon le score TSS à 3 points (évaluateurs indépendants avec insu)  | 29 (17,6 %)      | 37 (23,3 %)      | $p = 0,185$            |
| Taux de patients ayant présenté une rechute/réaction rebond pendant le suivi de 8 semaines  | 14,5 %           | 19,5 %           | $p = 0,2353$           |

Abréviations : DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (indice dermatologique de qualité de vie); PGA = *Psoriasis Global Assessment* (évaluation globale du psoriasis); TSS = *Total Severity Score* (score total de gravité).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

#### Absorption

Après l'application topique de valérate de bétaméthasone sur la peau, on note une absorption générale minimale en comparaison avec l'administration parentérale. Les données sur l'absorption percutanée laissent pourtant croire que dans les conditions appropriées d'application, soit une grande surface, une peau lésée et/ou le recours à l'occlusion, il est possible que l'application topique de corticostéroïdes produise des effets généraux.

L'absorption percutanée du valérate de bétaméthasone après l'application de BETEFLAM<sup>MC</sup> a été évaluée dans deux études.

L'étude 1 était une étude de pharmacocinétique menée chez 6 volontaires sains dont la peau était intacte et 6 patients atteints de psoriasis vulgaire chronique. BETEFLAM<sup>MC</sup> a été appliqué à une dose de six timbres par jour (surface totale de 450 cm<sup>2</sup>) pendant 4 jours consécutifs. Après la première application sur 24 heures et lors des applications répétées, on a noté chez la plupart des sujets des concentrations plasmatiques de bétaméthasone se situant sous la limite inférieure de quantification de 50 pg/mL et, lorsque les concentrations étaient décelables, les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) de bétaméthasone observées ne dépassaient pas 188 pg/mL chez des volontaires sains et 211 pg/mL chez les patients atteints de psoriasis.

L'étude 2 était une étude de pharmacocinétique menée auprès de 33 patients atteints de psoriasis vulgaire chronique. Dix-sept patients ont été traités avec six timbres BETEFLAM<sup>MC</sup> par jour pendant trois semaines consécutives (contenu total en valérate de bétaméthasone des timbres : 13,5 mg/jour), et 16 patients ont été traités par du valérate de bétaméthasone en crème à 0,12 % appliquée une fois par jour sous pansement occlusif (13,5 mg/jour de valérate de bétaméthasone)

pendant quatre jours, suivi d'un traitement biquotidien sans pansement occlusif (7 mg/jour de valérate de bétaméthasone) pendant trois semaines. L'exposition générale à la bétaméthasone après les applications de timbres pour usage topique était légèrement plus élevée que celle notée après l'application de la crème de valérate de bétaméthasone; les concentrations maximales de bétaméthasone étaient de 264 pg/mL et de 100 pg/mL, respectivement.

### Distribution

Les corticostéroïdes se lient aux protéines plasmatiques à des niveaux variés et se distribuent largement dans les tissus périphériques et les organes.

### Métabolisme

Le valérate de bétaméthasone est relativement résistant au métabolisme dans la peau, une étape d'isomérisation indépendante des enzymes dans la transformation du 17-valérate de bétaméthasone au 21-valérate de bétaméthasone (métabolite moins actif) limitant la vitesse de métabolisation. En cas d'absorption générale, le valérate de bétaméthasone est transporté vers le foie où le 21-valérate de bétaméthasone subit rapidement une hydrolyse enzymatique le transformant en la forme alcool libre de la bétaméthasone, qui est ensuite métabolisée et inactivée sous forme de glucocorticoïde. Le métabolisme dans le foie est médié par l'isoenzyme CYP3A4.

### Excrétion

Les corticostéroïdes et leurs métabolites forment des conjugués dans le foie et les reins avec des sulfates ou l'acide glucuronique pour ensuite être excrétés dans l'urine. On s'attend donc à ce que l'excrétion urinaire soit la principale voie d'élimination du produit. Par ailleurs, certains corticostéroïdes et leurs métabolites sont également excrétés dans la bile.

## **Pharmacodynamie**

L'activité vasoconstrictrice de BETEFLAM<sup>MC</sup> a été étudiée chez 26 volontaires sains dans un essai clinique contrôlé par placebo, mené à double insu et comparant BETEFLAM<sup>MC</sup> à une crème de valérate de bétaméthasone à 0,12 % sur le marché. Les résultats des évaluations colorimétriques cutanées ont montré que l'activité vasoconstrictrice de BETEFLAM<sup>MC</sup> était comparable à celle de la crème, puisqu'aucune différence significative sur le plan statistique n'a été notée entre les deux préparations, peu importe le point d'évaluation.

L'activité anti-inflammatoire de BETEFLAM<sup>MC</sup> a été évaluée dans une étude à double insu et avec double placebo menée auprès de 26 volontaires sains chez on avait provoqué expérimentalement des lésions eczémateuses (dermatite de contact). Les évaluations colorimétriques ont montré que BETEFLAM<sup>MC</sup> affichait une activité anti-inflammatoire comparable à celle d'une crème de valérate de bétaméthasone à 0,12 % appliquée sous pansement occlusif. Les évaluations échographiques du derme et de l'épiderme, utilisées pour voir l'inflammation cutanée et quantifier l'épaisseur du derme en conséquence de l'inflammation et de l'infiltration des leucocytes, ont confirmé l'activité anti-inflammatoire de BETEFLAM<sup>MC</sup>, qui ne présentait aucune différence significative sur le plan statistique par rapport à celle de la crème appliquée sous pansement occlusif.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité aiguë

La toxicité aiguë du valérate de bétaméthasone a été évaluée après administration orale (per os), sous-cutanée (s.c.) et intrapéritonéale (i.p.). Chez la souris, les valeurs de la DL<sub>50</sub> étaient de 4 067 à 4 410 mg/kg, 496 à 538 mg/kg, et 632 à 714 mg/kg, respectivement, après l'administration orale, s.c. et i.p. Chez le rat, des valeurs de DL<sub>50</sub> de 4 000 (femelles) à 5 000 (mâles) mg/kg, de 4 000 mg/kg, et de 4 000 mg/kg ont été notées après une administration dermique, orale, s.c. et i.p., respectivement. Chez le lapin, les valeurs de DL<sub>50</sub> étaient de 61,2 mg/kg après l'administration s.c.

### Études sur la toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées de valérate de bétaméthasone a été évaluée après administration dermique ou générale (orale, i.p., s.c.) chez le rat et le chien.

On a administré à des rats du valérate de bétaméthasone (crème ou onguent à 0,12 %, p/p) par voie dermique à raison de 1,5 g/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 mois. On a noté une réduction significative du gain pondéral, une atrophie surrénalienne et thymique, une lymphopénie et des dépôts de lipides ou de glycogène dans le foie, toutes des manifestations des effets généraux des corticostéroïdes. Chez les rats à qui on a administré de l'onguent de valérate de bétaméthasone (0,12 % p/p) à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour pendant 30 jours ou des chiens à qui on a administré de l'onguent de valérate de bétaméthasone (0,12 % p/p) à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant 3 mois, des effets similaires ont été observés, mais à une gravité moindre. Après l'arrêt de l'administration, les effets étaient grandement réversibles dans toutes les études. De façon générale, les doses les plus faibles testées dans chaque étude étaient associées à peu ou pas d'effets, et moins d'effets ont été observés habituellement dans les études de plus courte durée.

Le valérate de bétaméthasone (0,25 à 3 mg/kg/jour) a été administré à des rats et des chiens par voie orale ou i.p. pendant un maximum de 6 semaines. Chez le rat, le valérate de bétaméthasone a été administré par voie s.c. à des doses de 0,08 à 3 mg/kg/jour pendant un maximum de 6 mois. Après administration par voie orale, i.p. ou s.c., les effets généraux observés dans chacune de ces études concordait avec les effets toxiques des corticostéroïdes. À la dose de 0,08 mg/kg/jour par voie s.c., on a observé une réduction du poids corporel, des changements dans la pathologie clinique (hématologie, biochimie sanguine) et une baisse du poids des organes après 6 mois d'administration.

### Pouvoir cancérogène

La carcinogénicité et la génotoxicité du valérate de bétaméthasone n'ont pas été étudiées.

### Reproduction

Des études sur la toxicité pour la reproduction ont été menées avec le valérate de bétaméthasone administré par voie dermique ou s.c. Chez le lapin, l'administration de valérate de bétaméthasone

à raison de 0,1 à 0,625 mg/kg/jour par voie dermique ou s.c. pendant les jours 6/7 à 18 de la période de gestation a été associée à des effets sur le fœtus (p. ex. réduction du gain de poids corporel, résorption fœtale, anomalies squelettiques [fente palatine] et décès). L'administration s.c. de valérate de bétaméthasone à des rats a entraîné une réduction du poids corporel des fœtus à la dose de 0,1 mg/kg/jour et des malformations squelettiques à des doses inférieures à 1 mg/kg/jour. L'administration dermique de valérate de bétaméthasone à 1,8 mg/kg/jour à des rates gravides a entraîné des malformations squelettiques (période d'administration non précisée). Des anomalies comme une fente palatine ont été observées chez les fœtus après administration s.c., pendant la période de gestation, de doses  $\geq 0,1$  mg/kg/jour à des souris et des rates ou de doses  $\geq 0,012$  mg/kg/jour à des lapines.

## RÉFÉRENCES

Naldi L, Yawalkar N, Kaszuba A, Ortonne JP, Morelli P, Rovati S *et al.* Efficacy and safety of the Betamethasone valerate 0.1% plaster in mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: a randomized, parallel-group, active-controlled, phase III study. *Am J Clin Dermatol* 2011 Jun; 12(3): 191-201.

Ortonne JP, Esposito M, Chimenti S, Kapińska-Mrowiecka M, Grodzińska A, Naldi L *et al.* Betamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. *JEADV* 2013 10.1111/jdv.12270.



**VEUILLEZ LIRE POUR SAVOIR COMMENT UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE  
MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE  
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT  
BETEFLAM<sup>MC</sup>**

**Timbre de valérate de bétaméthasone pour usage topique**

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BETEFLAM<sup>MC</sup> et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne vous fournit donc pas tous les renseignements sur ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie et de son traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur BETEFLAM<sup>MC</sup>.

**Raisons d'utiliser BETEFLAM<sup>MC</sup>**

- BETEFLAM<sup>MC</sup> est un timbre qu'on utilise, pour un maximum de 30 jours, pour le traitement chez l'adulte du psoriasis (plaques rouges recouvertes de squames blanches) léger ou modéré sur les coudes et les genoux.

**Effets de BETEFLAM<sup>MC</sup>**

Lorsqu'il est placé directement sur la surface atteinte, BETEFLAM<sup>MC</sup> aide à réduire la rougeur, l'enflure et l'irritation de la peau.

**Ingrédients de BETEFLAM<sup>MC</sup>**

Ingrédient médicamenteux : valérate de bétaméthasone.

Ingrédients non médicamenteux :

Base adhésive : 1,3-butylène glycol, glycinate d'aluminium, carmellose sodique, EDTA disodique, glycérol, hydroxypropylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), acide polyacrylique, solution aqueuse d'acide polyacrylique, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée, hyaluronate de sodium, polyacrylate de sodium et acide tartrique.

Étoffe non tissée laminée : étoffe non tissée (fibres de polypropylène/polyéthylène et de rayonne) laminée avec une pellicule de copolymère d'éthylène et de méthacrylate de méthyle.

Pellicule protectrice : pellicule de téréphtalate de polyéthylène.

**Présentation de BETEFLAM<sup>MC</sup>**

Timbre topique, 2,25 mg

**N'utilisez pas BETEFLAM<sup>MC</sup> dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique au valérate de bétaméthasone ou à l'un des autres ingrédients de BETEFLAM<sup>MC</sup>;
- si vous êtes allergique à d'autres corticostéroïdes;
- si vous avez une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale de la peau (p. ex. herpès simplex, varicelle), la tuberculose ou une infection syphilitique de la peau ou si vous avez présenté une réaction cutanée après un récent vaccin;
- si vous avez moins de 18 ans.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BETEFLAM<sup>MC</sup>. Discutez avec ce dernier de tout état ou problème de santé que vous pourriez avoir, notamment :**

- si vous êtes atteint d'une maladie pour laquelle vous prenez ou avez pris d'autres corticostéroïdes;
- si vous avez d'autres maladies inflammatoires de la peau causées par une mauvaise circulation (comme une dermatite de stase ou des ulcères de jambes chroniques);
- si votre organisme combat mal les infections ou si vous prenez des médicaments qui diminuent la capacité de votre organisme à combattre les infections (immunosuppresseurs);
- si vous remarquez que la surface traitée ne guérit pas;
- si vous êtes enceinte ou planifiez de devenir enceinte;
- si vous allaitez;
- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie.

### **Autres mises en garde**

Utilisez BETEFLAM<sup>MC</sup> avec prudence ou recouvrez le timbre avec des vêtements amples si vous allez au soleil ou sous une lampe UV.

Informez votre professionnel de la santé que vous utilisez BETEFLAM<sup>MC</sup> si vous devez passer un test appelé test de réduction du nitrobleu de tétrazolium pour le dépistage d'infections bactériennes. Le corticostéroïde contenu dans BETEFLAM<sup>MC</sup> peut modifier le résultat de ce test.

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

### **Les produits suivants peuvent interagir avec BETEFLAM<sup>MC</sup> :**

Certains médicaments peuvent altérer l'effet de BETEFLAM<sup>MC</sup> et augmenter le risque d'effets secondaires, par exemple :

- le ritonavir (pour traiter l'infection au VIH);
- l'itraconazole (pour traiter les infections fongiques).

### **Comment appliquer BETEFLAM<sup>MC</sup>**

Nettoyez et asséchez bien la surface de peau où le timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> sera appliqué.

Ouvrez le sachet et coupez le timbre si nécessaire pour qu'il corresponde à la surface à traiter. Retirez la pellicule protectrice et appliquez le côté adhésif contenant le médicament sur la surface à traiter.

Si les bords du timbre commencent à se soulever, vous pouvez appliquer un petit morceau de base adhésive médicamenteuse sur la partie qui se décolle seulement.

Ne couvrez jamais complètement le timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> avec un pansement en plastique ou

un pansement occlusif.

Le timbre ne doit pas entrer en contact avec de l'eau. Si le timbre est mouillé, vous devez l'enlever complètement et attendre l'heure d'application de la dose suivante prévue avant d'appliquer un nouveau timbre.

Lorsque vous changez le timbre, vous devez attendre environ 30 minutes avant d'en mettre un nouveau. Il est recommandé de prendre un bain ou une douche dans cet intervalle.

Une fois retiré de la peau, le timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> ne doit pas être réutilisé.

Après avoir retiré un timbre, jetez-le afin qu'il ne soit pas utilisé ou ingéré par mégarde par un enfant ou un animal domestique.

### **Dose habituelle chez l'adulte**

Utilisez toujours BETEFLAM<sup>MC</sup> exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a expliqué.

Appliquez BETEFLAM<sup>MC</sup> une fois par jour sur la surface de peau à traiter.

N'utilisez pas plus de 5 timbres en même temps.

Le timbre doit rester en place pendant 20 à 24 heures. Ne gardez pas le même timbre pendant plus de 24 heures.

N'utilisez pas BETEFLAM<sup>MC</sup> pendant plus de 30 jours.

### **Surdose**

Si vous croyez que vous avez appliqué une trop grande quantité de BETEFLAM<sup>MC</sup>, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

Si vous oubliez d'utiliser BETEFLAM<sup>MC</sup>, appliquez un timbre dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Cela dit, s'il est presque temps d'appliquer votre dose suivante, sautez la dose oubliée et poursuivez le traitement avec votre dose suivante prévue. Revenez à l'horaire habituel d'application. N'appliquez pas plus de timbres BETEFLAM<sup>MC</sup> pour compenser la dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de BETEFLAM<sup>MC</sup>?**

La liste qui suit ne contient pas tous les effets secondaires possibles de BETEFLAM<sup>MC</sup>. Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également prendre connaissance des mises en garde et des précautions.

Les effets secondaires qui peuvent se manifester pendant un traitement par BETEFLAM<sup>MC</sup> sont surtout des effets localisés sur la peau au point d'application du timbre ou près de ce point.

- Démangeaisons
- Rougeur, éruption ou urticaire
- Irritation ou douleur
- Enflure
- Tiraillement de la peau
- Sensation de brûlure
- Vaisseaux sanguins plus apparents sous la surface de la peau
- Amincissement de la peau
- Peau qui pèle
- Ulcère
- Vergetures
- Sensibilité accrue
- Changement de couleur de la peau
- Croissance inhabituelle de poils
- Inflammation des follicules pileux
- Acné
- Infection
- Eczéma
- Dermatite
- Plissement, sécheresse et exfoliation de la peau
- Aggravation du psoriasis

L'utilisation incorrecte de BETEFLAM<sup>MC</sup>, l'utilisation sur une période trop longue (plus de 30 jours) ou l'application de trop de timbres (plus de 5) à la fois peuvent être associées à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), qui peut être à l'origine de graves problèmes de santé.

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>                        |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Parlez à votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et consultez immédiatement un médecin |
|  | Seulement dans les cas graves            | Dans tous les cas |   |
| <b>RARE</b><br>Réaction allergique : éruption, urticaire, enflure de la peau |  |                   | ✓   |
| Syndrome de Cushing : gain de poids, faciès lunaire/visage bouffi et obésité |  |                   | ✓   |

Si vous présentez un symptôme qui vous inquiète ou un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste ci-dessus ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez aider à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en déclarant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Ce faisant, vous pourriez aider à repérer les nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur la sécurité des médicaments.

#### **Il existe trois façons de déclarer un effet secondaire :**

- En ligne, à l'adresse de [MedEffet \(www.santecanada.gc.ca/medeffet\)](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- En composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires sont disponibles auprès de [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

Conservez ce produit à température ambiante (15 à 25 °C). Gardez le timbre BETEFLAM<sup>MC</sup> dans son sachet d'origine. Une fois le sachet ouvert, le timbre doit être utilisé immédiatement.

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

### **Pour de plus amples renseignements sur BETEFLAM<sup>MC</sup> :**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie préparée pour les professionnels de la santé qui contient également le présent feuillet de renseignements pour le patient en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.santecanada.gc.ca) (<http://www.santecanada.gc.ca/>) ou le site Web du fabricant à l'adresse [www.cipherpharma.com](http://www.cipherpharma.com), ou encore en composant le 1-888-361-7207.

Ce feuillet a été préparé par Cipher Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 3 décembre 2015