

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques**

Rapport public d'évaluation

**BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %,
solution buvable en gouttes**

BETAMEHASONE

Titulaire d'AMM : SANOFI AVENTIS FRANCE

Date du RAPPE : 05 décembre 2008

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>Bétaméthasone</i>
Forme pharmaceutique	<i>Solution buvable en gouttes</i>
Dosage (s)	<i>0,05 %</i>
Demandeur d'AMM :	<i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 octobre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes.

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes est indiqué dans les affections ou maladies : 1) COLLAGÉNOSE-CONNECTIVITES : Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale. 2) DERMATOLOGIQUES a- dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse. b- forme graves des angiomes du nourrisson. c- certaines formes de lichen plan. d- certaines urticaires aiguës. e- formes graves de dermatoses neutrophiliques. 3) DIGESTIVES a- poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. b- hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose). c- hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée. 4) ENDOCRINIENNES a- thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère. b- certaines hypercalcémies. 5) HEMATOLOGIQUES a- purpuras thrombopéniques immunologiques sévères. b- anémies hémolytiques auto-immunes. c- en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes. d- érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales. 6) INFECTIEUSES a- péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital. b- pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère. 7) NEOPLASIQUES a- traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques. b- poussée oedémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie). 8) NEPHROLOGIQUES a- syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. b- syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives. c- stade III et IV de la néphropathie lupique. d- sarcoïdose granulomateuse intrarénale. e- vascularites avec atteinte rénale. f- glomérulonéphrites extra-capillaire rénale. 9) NEUROLOGIQUES a- myasthénie. b- œdème cérébral de cause tumorale. c- polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. d- spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. e- sclérose en plaque en poussée en relais d'une corticothérapie intraveineuse. 10) OPHTALMOLOGIQUES a- uvéite antérieure et postérieure sévère. b- exophtalmies oedémateuses. c- certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée). 11) ORL a- certaines otites séreuses. b- polyposé nasosinusienne. c- certaines sinusites aiguës ou chroniques. d- rhinites allergiques saisonnières en cure courte. e- laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant. 12) RESPIRATOIRES a- asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses. b- exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave. c- bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif. d- sarcoïdoses évolutive. e- fibroses pulmonaires interstitielles diffuses. 13) RHUMATOLOGIQUES a- polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites. b- pseudo polyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton. c- rhumatisme articulaire aigu. d- névralgies cervico-bachiales sévères et rebelles. 14) TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUE ALLOGENIQUES a- prophylaxie ou traitement du rejet de greffe. b- prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes est un générique de CELESTENE 0,05 POUR CENT, solution buvable en gouttes commercialisé en France par SCHERING PLOUGH.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été fournie par le laboratoire compte-tenu de la forme pharmaceutique (solution buvable), de la voie d'administration (orale) et de la similarité des formules ce qui est acceptable au regard de la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/98 (section 5.1.2 Oral solutions).

Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est recevable pour ce type de demande.

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

2.1 Introduction

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes se présente sous forme d'une solution buvable en gouttes contenant 0,050 % (m/V).

Les excipients sont : sorbitol, propylène glycol, saccharose (solution à 67% m/m), benzoate de sodium, édétate de sodium, phosphate disodique anhydre, arôme orange, acide citrique (qsp pH 4 à 5), eau purifiée (qsp 30 ml)

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes est conditionnée en flacon en verre ambrée de 30 ml de type III (conformité Ph.Eur.). Le flacon est muni d'un compte-goutte composé de 4 parties : une cape en PP, un anneau d'inviolabilité en PE, une tétine en PVC et une pipette compte-goutte en PP graduée (20, 30, 40 gouttes). Boite de 1 flacon de 30 ml.

2.2 Principe actif

La bétaméthasone est décrite à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

La bétaméthasone est pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du principe actif. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.

2.3 Produit fini

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne en vigueur, dans la Pharmacopée Française (saccharose) ou selon une monographie interne (arôme orange).

Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01). »

Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.

Les compositions de BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes et de CELESTENE 0,05 POUR CENT, solution buvable en gouttes sont qualitativement identiques avec une même forme pharmaceutique et une même concentration en substance active.

La comparaison du profil de dissolution in-vitro du produit générique et du produit de référence confirme la similarité entre les deux spécialités.

Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.

Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.

Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 1 an sans condition particulière de conservation.

3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Etant donné que ce produit est un générique et qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet concernant les études précliniques, de nouvelles données précliniques n'ont pas été soumises et ne sont pas considérées nécessaires.

4. DONNEES CLINIQUES

Au plan biopharmaceutique

Aucune étude de bioéquivalence n'a été fournie par le laboratoire compte-tenu de la forme pharmaceutique (solution buvable), de la voie d'administration (orale) et de la similarité des formules ce qui est acceptable au regard de la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/98 (section 5.1.2 Oral solutions).

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes a été démontrée suffisante et reproductible.

BETAMETHASONE WINTHROP 0,05 %, solution buvable en gouttes dose est générique de CELESTENE 0,05 POUR CENT, solution buvable en gouttes qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.