

Rapport transmis le 3 septembre 2014

N° de DOSSIER : [REDACTED]
 NOM de SPECIALITE : FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA
 100µg/50µg/dose, 250µg/50µg/dose, 500µg/50µg/dose,
 poudre p inhalation en récipient unidose
DEPOSANT : Laboratoire CLL Pharma, Nice, France

***RAPPORT D'ÉVALUATION sur dossier de réponse en date du 10 mars 2014
 à MI notifiée le 18 mars 2013***

Rappel : Demande nationale avec dossier allégé en application de l'article 10(3) hybrid application de la directive 2001/83/E pour des spécialités génériques de Sérétide Diskus 100µg/50µg/dose, pdre p inhalation en récipient dose des laboratoires GlaxoSmithKline commercialisé en France depuis juin 2000. Spécialité indiquée dans le traitement de l'asthme et de la BPCO.

Posologie max/j 1mg/100µg.

AVIS DU RAPPORTEUR : **Maintien de la mesure d'instruction au plan analytique**
sous réserve recevabilité de la partie fermée du DMF Salmétérol xinafoate Neuland n°2012-048 et en prenant en compte le fait que Neuland dispose désormais d'un CEP pour cette substance.

- période recontrôle acceptable (rappel) : 5 ans sans conditions pour le propionate de fluticasone et 3 ans avec conservation à température ambiante et protection de la lumière pour le salmétérol xinafoate.
 - la revendication du demandeur pour la DC provisoire est de 24 mois avec mention particulière de conservation à temp <30°C dans le conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité. Compte-tenu de la non-conformité à 6 mois en conditions accélérées (impureté H hors spécification), de la conformité à 12 mois en conditions intermédiaires et à 18 mois en conditions long terme mais avec une évolution significative de l'impureté H, de l'absence d'analyse statistique des résultats en conditions intermédiaire et long terme, la DC acceptable est de 18 mois à temp <25°C. Les résultats des études en cours devront être communiqués à l'Agence.

Objection majeure

- la démonstration de la structure proposée pour l'impureté H (cette impureté de dégradation dépasse en conditions accélérées le seuil fixé et acceptable de 1,0 %) est insuffisante. La structure proposée dans le dossier initial était celle de l'ester xinafoate de salmétérol = estérification de la fonction alcool benzylique du salmétérol par l'acide xinafoïque. Cette structure est aisément compréhensible comme impureté de dégradation possible. En revanche la structure maintenant proposée (impureté H de la monographie USP) est plus difficilement envisageable comme impureté de dégradation potentielle. Ces deux isomères ont la même masse moléculaire (voir structures ci-après). Aussi les éléments suivants doivent être documentés pour confirmer la structure proposée :

la voie de synthèse suivie pour préparer le standard de l'impureté H doit être décrite,
 les données de ¹H et ¹³C RMN ainsi que celles obtenues par les techniques COSY et HSQC permettant d'exclure la structure de type ester initialement proposée doivent être commentées,
 l'exclusion d'une structure de type ester doit pouvoir être obtenue par un test d'hydrolyse,
 la co-élution de cette impureté avec l'impureté H de l'USP devra être démontrée dans 2 systèmes chromatographiques différents. La monographie USP n'est pas une référence en soi et doit être revalidée si nécessaire (structure de l'impureté H).
 une voie possible de formation de cette impureté en cours de stabilité doit être proposée,
 la copie de la monographie USP "Salmeterol Inhalation Powder" doit être fournie pour information du rapporteur.

[Redacted]

[Redacted]

Réponses aux questions pharmaceutiques:

- Propionate de fluticasone micronisé Farmabios avec R0-CEP 2008-117 Rev00

3.2.S.6.

[Redacted]

Acceptable

- Salmétérol xinafoate Neuland avec DMF n°2012-048

3.2.S.

[Redacted]

Voir si le DMF a été évalué comme recevable

3.2.S.2

[Redacted]

Satisfaisant

3.2.S.4.

[Redacted]

Satisfaisant

3.2.S.7.

[Redacted]

[Redacted]

Satisfaisant

▪ Produit fini

3.2.P.3.

Voir évaluation expert galéniste

3.2.P.5.

[Redacted]

Satisfaisant

[Redacted]

Satisfaisant

3.2.P.5. et 3.2.P.8.

[Redacted]

Voir conclusion

[Redacted]

Satisfaisant

3.2.P.8.

[Redacted]