

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'EVALUATION**

Objet : 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 : Mesure d'instruction**

sous réserve recevabilité de la partie fermée du DMF Salmétérol xinafoate Neuland n°2012-048.

- Période recontrôle acceptable : 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 DC provisoire qui peut être accordée est de 12 mois avec mention particulière de conservation à temp <30°C dans le conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité. Les résultats des études en cours devront être communiqués à l'Agence.

#### Questions :

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

3.2.S.6.

- Salmétérol xinafoate Neuland avec DMF n°2012-048

3.2.S.2

3.2.S.4.

3.2.S.7.

- Produit fini

3.2.P.5.

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

- la méthode de contrôle des impuretés à libération et péremption devra être validée pour la nouvelle impureté (salmétérol xinafoate ester), notamment pour la spécificité et le facteur de réponse.

- la spécification de teneur moyenne en substance active élargie à 90-110% n'est pas justifiée par les résultats expérimentaux et doit être resserrée.

-----

**PRINCIPE ACTIF** = Propionate de fluticasone micronisé (grade 21)

**S1. General information.**

MW 500,57. Poudre blanche ou sensiblement blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau. Rot° optiq +32 à +36°. Pas de polymorphisme détecté (étude par RX).

**S2. Fabrication**

[REDACTED]. Validité 28 sept 2016.  
Lettre d'accès au DMF et lettre d'engagement fournies. Absence risque TSE. Tests additionnels : autre imp 0,10% ; taille des particules D99 <10µm, D95 <5µm. Conditionnement sac PE double puis container fibre ou alu ou plastique.

Synthèse [REDACTED]

**S3. Caractérisation**

Mise en évidence de la structure : CHNF, UV, IR, SM, RMN 1H et 13C, RX poudre, taille particules.

Impuretés possibles ACD + F = dégradation. Impuretés BEGHI pas possible avec procédé [REDACTED]



## S4. Contrôle

Validation de la méthode HPLC pour dosage, substances apparentées, méthode GC pour acétone, méthode taille des particules.

Analyse de lots : [REDACTED] fabriqués en juin 2008, mars 2010. Conformes.

Justification des spécifications : ref aux ICH guidelines et PE.

## S5. Standards

Standards internes de fluticasone propionate et SCR Ph Eur ; impureté D = SCR PE ; impuretés ACDF fournies par Farmabios.

## S6. Conditionnement

Il est fait renvoi au CEP. **Une documentation détaillée doit être fournie sur le conditionnement.**

**Un renvoi au CEP ne suffit pas.**

## S7. Stabilité

Suivi : description, eau par KF 0,5%, dosage 98-100,5%, subst app par HPLC A et F 0,2%, C 0,1%, D 0,3%, inconnue 0,10%, total 1,0%. Conditionnement simulant le conditionnement commercial.

Etude sur [REDACTED] fabriqués en oct 2004 + [REDACTED] juil 2006 + [REDACTED] déc 2007 + [REDACTED] mai 2008 + [REDACTED] mars 2010. 40°C/75%HR 6 mois et en conditions long terme 25°C/60%HR de 60 mois (3 lots) à 48 mois (3 lots), 36 mois (3 lots). Conformes.

Période de retest revendiquée de 5 ans sans conditions particulières de conservation. Acceptable.

**PRINCIPE ACTIF** = Salmétérol xinafoate

Expert : [REDACTED], Vice President R&D Neuland Laboratories

## S.1. Information générale

Poudre blanche. Racémate. Pratiquement insoluble eau. La forme cristalline obtenue est la forme I (RX poudre) en accord avec données littérature, il existe une forme II. M 604 (base MW 415,6). Dans la section 3.2.S du fabricant il apparaît des données de taille des particules correspondant à une forme micronisée. Le DMF fait seulement état d'une granulométrie fournie à la demande du client.

## S.2. Fabrication

S.2.1. [REDACTED] DMF n° ? . Lettre d'engagement et lettre d'accès fournies.

S.2.2. Description du procédé et contrôles

[REDACTED]



**L'étape de micronisation est à décrire et valider.**

### **S.3. Caractérisation**

S.3.1. Preuves de structure. CHN, UV, MS, 1H et 13C RMN, IR (/CRS PE), forme I par RX poudre avec comparaison des diffractogrammes sur 3 lots consécutifs micronisés et non micronisés par rapport aux valeurs d'angle  $2\theta$  décrites dans la littérature. Un C\* -> racemate.

S.3.2. Impuretés.

Apparentées : 7 impuretés A-G selon liste transparence Ph Eur. Les données de caractérisation de ces impuretés sont fournies IR, RMN, masse, bull anal).

Cendres sulfuriques (0,1%). L'absence de contrôle en routine du Pd et du bore est justifiée par des résultats de teneur suffisamment faibles. Avec une posologie journalière max de 100µg, la PDE de 10µg pour le Pd conduit à une teneur limite de 10% (100000ppm) et une PDE de 1000µg pour le bore → aucun risque ! ces 2 impuretés sont trouvées tjrs <LOD.

Solvants résiduels : méthanol 3000ppm, n-heptane 5000ppm, acétate éthyle 5000ppm, méthyléthylcétone 5000ppm. **Les limites de solvants résiduels pourraient être resserrées au vu des résultats trouvés (tjrs <LOD=2,5 à 25 ppm ou <LOQ=7,7 à 75ppm).** L'absence de benzène comme contaminant résiduel de divers solvants a été vérifiée sur le salmétérol xinafoate avec une méthode validée (résultats tjrs <LOD=0,12ppm).

L'impureté potentiellement génotoxique bromoacétyl derivative a été contrôlée sur le final API et trouvée absente (<LOD=111ppm sur 3 lots par méthode validée).

L'intermédiaire benzyl derivative a été également recherchée comme contaminant possible dans 3 lots d'API et trouvée <LOD=48ppm).

#### S.4. Contrôle

S.4.1. Spécifications selon monographie PE + solv résid par GC + taille particules par diffract laser..

S.4.2. Méthodes PE et in-house décrites.

S.4.3. Validations

HPLC pour dosage du salmétérol : validation partielle (linéarité, exactitude) car méthode monogr PE.

Dosage des substances apparentées : validation partielle (exactitude) car méthode monogr PE.

Dosage solvants résiduels par GC : spécificité, exactitude, LOD, LOQ.

Dosage du benzène dans API.

Dosage bromo derivative dans API.

Dosage benzyl intermediaire dans API.

Granulométrie par méthode laser :répétabilité, reproductibilité, robustesse, exactitude.

S.4.4. Bulletins d'analyse

Trois bulletins d'analyse pour des lots de [REDACTED] fabriqués en juil 2010 sont fournis montrant la conformité aux spécifications proposées. Dans le QOS et le DMF, également résultats d'analyse de lots de [REDACTED] fabriqués en août 2011 et de lots [REDACTED] fabriqués en sept 2011. Conformes.

S.4.5. Justification des spécifications



A péremption, la teneur moyenne est élargie à 90-110%, les teneurs en impuretés deviennent : salmétérol xinafoate ester 1,0%, aute imp salmétérol 0,5%, total salmétérol imp 1,5%, imp A fluticasone 0,5%, autre imp fluticasone 0,5%, total imp fluticasone 1,5%.

**Méthodes** décrites de manière satisfaisante.

- Identification UV : dissolution PF dans acétonitrile eau et comparaison à sol° ref.
- Eau par KF.
- Subst app par CLHP gradient C18 3,5µm 225nm.
- Average content = teneur moy dans 10 cavités du blister (à partir contrôle uniformité teneur).
- Uniformité teneur prép unidoses : CLHP gradient C8 5µm 250nm puis 239nm à partir de 4,1 min.
- Uniformité des doses délivrées avec dosage des actifs selon CLHP teneur prép unidoses.
- Fine particules : Andersen Type Cascade Impactor. CLHP gradient C8 5µm250nm puis 239nm à partir de 4,1 min

## 5.2 Validations

- Validation de la méthode de dosage du PA : conformité système, spécificité (blanc et placebo), linéarité LOQ 0,69 à 130%, stabilité des solutions, LOD, LOQ, exactitude, répétabilité, reproductibilité, robustesse

- Validation de la méthode de dosage des impuretés par CLHP (imp salmétérol C et E, fluticasone A et F, 2 API). Spécificité, conformité système, linéarité, facteurs réponse pour CE et AF tjrs entre 0,8 et 1,2, exactitude, répétabilité, robustesse, LOD, LOQ

- Validation de la méthode contrôle de l'uniformité des doses délivrées. Exactitude, répétabilité, reproductibilité, robustesse

- Validation de l'estimation de la dose effective : exactitude et répétabilité, reproductibilité, Andersen

- Validation de l'identification UV : spécificité.

- **Validation du test de contamination microbienne à fournir.**

## 5.4 Bulletins d'analyse

- [REDACTED] pour chaque dosage fabriqués en oct 2010 [REDACTED]  
Ces lots sont à 12 mois de péremption long terme. **Les bull d'analyse font état des spécifications proposées pour les lots à péremption, notamment avec une spécification de teneur moyenne pour la substance active élargie de 95-105% à libération à 90-110% et de spécifications d'impuretés correspondant aux spécifications à péremption. Ceci n'est pas acceptable.**

## 5.5 Impuretés

Voir 3.2.S.3.2.

Aussi nouvelle imp de dégradation = salmétérol xinafoate ester impureté :

Cette impureté a été identifiée et caractérisée par RMN et masse.

### **5.1 Justification des spécifications**

OK

#### **P6. Standards de référence**

Voir en 3.2.S.5.

#### **P7. Conditionnement.**

Poudre p inhalation contenue dans un blister PVC/alu (60 doses de produit fini).

L'inhalateur est un dispositif (distributeur multidose) en plastique contenant un film thermosoudé (OPA25µm/alu45µm/PVC100µm – papier/PET12µm/Alu20µm+laque thermocollante). Chaque film thermosoudé contient 28 ou 60 récipients unidoses, régulièrement espacés. Chaque récipient unidoses contient une dose unique des 2 principes actifs.

Tous les éléments en contact avec les subst actives (blister, dispositif d'inhalation avec corps et embout buccal) sont certifiés pour usage alimentaire et conformes à différentes directives.

Les contrôles de routine sont décrits pour les éléments du conditionnement et des bulletins d'analyse sont joints. Données scientifiques suffisantes.

#### **P8. Stabilité**

**La méthode de contrôle des impuretés à libération et péremption devra être validée pour la nouvelle impureté (salmétérol xinafoate ester), notamment pour la spécificité et le facteur de réponse.**

**La spécification de teneur moyenne en substance active élargie à 90-110% n'est pas justifiée par les résultats expérimentaux et doit être resserrée.**

- [REDACTED] pour chaque dosage fabriqués en oct 2010 [REDACTED]
- tests en dégradation forcée sur les 2 dosages extrêmes.
- tests à 25°C/60%HR sur 24 mois (disp 12 mois), 30°C/65%HR sur 12 mois et 40°C/75%HR 6 mois. Sont suivies les caractéristiques suivantes : aspect ; dosage moyen du PA (90-110%) ; uniformité prep unidoses ; eau ; impuretés ; tests de fonctionnement du dispositif : dose moyenne délivrée, fines particules ; propreté microbiologique. Conformité à toutes les échéances disponibles. En conditions intermédiaires et accélérées, l'impureté salmétérol xinafoate ester augmente : 0,6% à 12 mois cond intermed, 1,1-1,2% non-conforme à 6 mois accéléré. La teneur moyenne en actif n'évolue pas. La dose délivrée moyenne ne change pas significativement. Pas de changement notable pour l'uniformité de dose délivrée et la dose de fines particules ni pour la contamination microbiologique.

La revendication du demandeur pour la DC provisoire est de 18 mois avec mention particulière de conservation à temp <30°C dans le conditionnement d'origine à l'abri de l'humidité. Acceptable 12 mois à temp <30°C.