

**Direction des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie**
Pôle « cardiovasculaire, thrombose, métabolisme »

Saint Denis, le

Monsieur le Pharmacien Responsable
PRIMIUS LAB LIMITED
GROUND FLOOR OFFICE SUITE
48, BRITANNIA STREET
LONDON WC1X 9BS
ROYAUME UNI

LETTRE RECOMMANDEE AVEC AVIS DE RECEPTION
N°RK 24 691 652 2 FR

Dossier suivi par :

Références à rappeler :

CIS : 6 387 744 3/NL 21821/II
N° Sortant : 2014031400063

Monsieur,

Vous avez soumis, par lettre du 13 décembre 2013, une demande de modification de type II de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité :

ALKONATREM 150 mg, gélule

concernant l'ajout du producteur
pour la substance active (chlorhydrate de déméclocycline).

Après examen, je vous informe que j'envisage de ne pas réserver une suite favorable à votre demande.

En effet, le dossier fourni à l'appui de la demande de modification est incomplet dans la mesure où la partie confidentielle de la documentation scientifique sur la substance active n'a pas été soumise à l'ANSM par le producteur. En l'absence d'une telle documentation, la demande de modification ne peut être acceptée et d'éventuelles questions pourront être soulevées sur cette partie lorsqu'elle aura été déposée et évaluée. Ces questions seront adressées directement au producteur de la substance active.

Par ailleurs, l'évaluation de la partie non confidentielle de la documentation scientifique sur la substance active a soulevé les points critiques suivants :

- tous les matériaux d'origine humaine ou animale utilisés dans le procédé de fabrication des matières premières, réactifs ou excipients doivent être documentés. Par conséquent, une documentation sur la sécurité virale doit être fournie ;
- la qualité des matières premières doit être documentée (espèces, origine géographique, tissu, état de santé, sélection ...)
- les étapes du procédé de fabrication doivent être détaillées en particulier ceux qui sont efficaces pour l'inactivation / élimination des virus (volumes, molarité, température, pH, ...),
- et lorsqu'ils sont effectués, les contrôles en cours de fabrication doivent être décrits.

En outre, si une substance d'origine bovine, ovine ou caprine est utilisée, un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne pour les risques TSE (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) devra être inclus dans le dossier. Si un tel certificat de conformité n'est pas disponible, un dossier de sécurité virale démontrant la conformité à la note explicative publiée au journal officiel de l'Union européenne «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission d'agents spongiformes animaux de l'encéphalopathie par les médicaments vétérinaires et à usage humain » (EMA/410/01 Rev.3 – 2011/C 73/01)) devra être fournie.

- La QP déclaration doit être complétée afin de mentionner la date de l'audit de
- Les spécifications du producteur de produit fini pour le contrôle de la substance active doivent être rappelées.
- Une comparaison des résultats de lots du producteur actuel et du producteur proposé ainsi que du profil d'impuretés doivent être fournis ; en l'absence de telles comparaisons, il n'est pas établi que le changement de producteur de substance active n'a pas d'incidence sur la qualité de la spécialité et que celle-ci demeure la même.

Enfin, des compléments doivent également être apportés sur les points suivants :

Module 3.2. S.3.1

- L'élucidation de la structure devra également inclure une analyse élémentaire.
- Il convient de préciser si la déméclocycline présente un polymorphisme. La forme cristalline générée par le procédé de fabrication de devra être caractérisée et la reproductibilité devra être démontrée. Les résultats d'analyse par XRPD et toute autre technique pertinente, d'au moins 3 lots représentatifs, doivent être fournis.

Module 3.2. S.3.2

- Un projet de révision de la monographie de la pharmacopée européenne a été publiée dans Pharmeuropa 24.3 en juillet 2012, qui décrit quatre impuretés non incluses dans les spécifications de la substance active (4 épianehydrodéméthyltétracycline, anhydrodéméthyltétracycline, 4 épianehydrodéméclocycline, anhydrodéméclocycline).Il convient de vérifier si ces impuretés sont générées par le procédé de fabrication utilisé et si elles sont potentiellement présentes dans la substance active finale.
- Les résidus des milieux de culture doivent être spécifiés ainsi que les résidus du micro-organisme producteur (absence de micro-organisme vivant, des résidus de protéines et d'ADN). Les méthodes utilisées pour l'évaluation de ces résidus doivent être décrites et validées pour l'utilisation qu'on veut en faire.

Module 3.2.S.4.1

- Les spécifications de la substance active doivent être en conformité avec la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur. La conformité à la monographie américaine uniquement n'est pas acceptable en Europe.
- Sauf justification, les spécifications de la substance active doivent inclure un essai de propreté microbienne.

Module 3.2.S.4.2

- La méthode de distribution de la taille des particules doit être détaillée et inclure le mode de préparation de l'échantillon et les paramètres mis en œuvre.

Module 3.2.S.4.3

- L'équivalence de la méthode HPLC utilisée pour le dosage des substances apparentées avec la méthode décrite dans la monographie de la pharmacopée européenne doit être démontrée. Les chromatogrammes doivent être fournis. Dans le cas contraire, la méthode de la pharmacopée européenne devra être appliquée.
- La robustesse de la méthode HPLC utilisée pour le dosage et la détermination des substances apparentées doit être démontrée.
- L'exactitude de la méthode n'est pas démontrée comme le prouve le faible recouvrement retrouvée de chlortétracycline (68,2% à 83,7 %). Ce point est à commenter. En outre, les facteurs de réponses des impuretés doivent être indiqués et pris en compte le cas échéant.
- La méthode de détermination de la taille des particules doit être validée en termes de répétabilité, précision intermédiaire et robustesse.

Module 3.2.S.5

- Il convient de préciser comment le standard de chlorhydrate de déméclocycline a été choisi et qualifié. Ce standard est à qualifier par rapport à l'étalon de référence de la pharmacopée européenne.

Module 3.2.S.6

- Des résultats de stabilité par rapport aux spécifications de la monographie de la pharmacopée européenne devront être fournis. En l'absence de tels résultats, aucune période de re-contrôle de la substance active ne pourra être accordée. La substance active devra alors être contrôlée avant chaque cycle de fabrication du produit fini.

Compte tenu de ce qui précède, je vous prie de bien vouloir me faire connaître vos observations dans un délai de **60 jours** à compter de la date de réception de la présente lettre. Ces observations doivent nous parvenir **par courrier** à l'adresse suivante :

**Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie,
gynécologie, urologie,**

Pôle "endocrinologie, gynécologie et urologie"

Réponse à avis défavorable (**avec rappel des références
complètes du dossier mentionné sur le courrier de projet
de refus**)

ANSM

143/147, Boulevard Anatole France

93285 Saint-Denis Cedex

Fax :

En cas d'absence de réponse de votre part dans les délais impartis ou s'il ressort de l'évaluation des éléments fournis qu'ils demeurent insuffisants pour permettre la modification de l'autorisation de mise sur le marché, je vous informe qu'une décision de refus de modification de l'autorisation de mise sur le marché vous sera adressée.

Vous voudrez bien joindre à votre réponse **une copie du présent courrier.**

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.