



POVINNOSTI DRŽITELE A POZNÁMKY K MODULU 3

Mgr. Iva STRNADOVÁ

Oddělení posuzování farmaceutické dokumentace

Kapitoly

- 1. Povinnosti držitele a nedostatky v předkládané dokumentaci**
- 2. Modul 3 – 3.2.S Léčivá látka**
- 3. Modul 3 – 3.2.P Léčivý přípravek**

Kapitola 1.

Povinnosti držitele a nedostatky v předkládané dokumentaci

Pokyny týkající se kvality

 EMA, Scientific guidelines

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb

- Quality guidelines
- Biologicals
- Multidisciplinary (vakcíny, biosimilars, přípravky moderní terapie...)

Zákon o léčivech, § 33

Práva a povinnosti držitele rozhodnutí o registraci

- Držitel rozhodnutí o registraci musí provádět veškeré změny potřebné k tomu, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami. Tyto změny podléhají ohlášení nebo schválení Ústavem. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně poskytne Ústavu veškeré nové informace, které by mohly vést ke změně údajů a dokumentace předložených v rámci registračního řízení.

Aplikace pokynů souvisejících s kvalitou

👁 Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (January 2008):

- Azo-barviva a ostatní syntetická barviva ne v přípravcích pro použití v pediatrii
- Antioxidanty a antimikrobiální preservativa – zdůvodnění (použít co nejnižší koncentraci)

👁 **Pharmaceutical development of medicine for paediatric use (15 February 2014): volba pomocných látek klíčová**

Žádosti o prodloužení registrace přípravku

Před podáním žádosti o prodloužení ověřit, co je Ústavem schváleno – zkontrolovat:

- 👁 jaký dokument pro léčivou látku byl nebo měl být předložen (ASMF, CEP, Full data) a zda má Ústav k dispozici aktuální verzi příslušného dokumentu,
- 👁 výrobní řetězec přípravku,
- 👁 způsobu uchovávání,
- 👁 soulad příslušných částí textů se schváleným stavem.

Nesrovnalosti je nutné vyřešit podáním změn.

Žádosti o prodloužení registrace přípravku

Modul 2.3. Dodatek k celkovému souhrnu o jakosti

- 👁️ potvrzení, že veškeré změny týkající se jakosti přípravku byly provedeny v souvislosti se žádostí o změnu v registraci, případně, že přípravek vyhovuje současným pokynům CHMP pro jakost
- 👁️ platné schválené specifikace léčivé látky a konečného přípravku (spolu s datem posledního schválení)
 - *Pozn. V dodatku k souhrnu o jakosti musí být uvedeny pouze schválené specifikace, protože předložení žádosti o prodloužení registrace nenahrazuje povinnost předkládat žádosti o změny registrace týkající se specifikací.*
- 👁️ Úplné kvalitativní a kvantitativní složení

Žádosti o změny v registraci přípravku

Doporučení:

- 👁 Před podáním žádosti ověřit schválený stav, pečlivě připravit podklady stavu „nyní“ a „budoucí“
 - Pokud „nyní“ nesouhlasí s tím, co je Ústavem schváleno = problém.
- 👁 Všechny změny musí být v Žádosti jasně vyznačené. „Změny“, které se vyskytnou v dokumentaci, ale nejsou jasně vyznačené v Žádosti, nebudou posouzeny a schváleny, neboť není možné schválit něco, o co držitel nežádá.

Žádosti o změny - pokračování

Př.:

Žádost o zkrácení doby použitelnosti přípravku

- Během následné stabilitní studie vykazuje významnou změnu zásadní parametr (parametr nevyhovuje specifikaci).

⇒ Neprodleně skutečnost oznámit Ústavu (požadavek SVP), podat žádost o změnu, případně řešit závadu v jakosti.

Texty

Před podáním Žádosti o prodloužení nebo o změnu v registraci (která se projeví v textech) ověřit zaregistrovaný stav a soulad se současně platnou „QRD“ šablonou pro texty.

Časté problémy:

-  pomocné látky se známým účinkem: nejsou konzistentní údaje na obalu, v PIL a SmPC
-  doba použitelnosti po prvním otevření či naředění: není uvedena nebo text není srozumitelný či konzistentní

Texty

Příklad nesprávného textu u infuze:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena po dobu **4 hodiny** při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než **24 hodin** při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a aseptických podmínek.

➤ **Jak by mělo být správně?**

Správná odpověď

V textu bude uvedeno:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu **4 hodiny** při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Kapitola 2.

Modul 3 – 3.2.S Léčivá látka

Způsob doložení kvality léčivé látky

- 👁 Úplná informace (full data): veškeré informace o vlastnostech, výrobě, kontrole, specifikaci a stabilitě jsou obsaženy v registrační dokumentaci.
- 👁 ASMF procedura: viz CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr
- 👁 Certifikát shody s Ph.Eur.: CEP (<http://www.pheur.org>).

Způsob doložení kvality léčivé látky - ASMF

Active Substance Master File – základní dokument o léčivé látce

- **Applicant's Part** (předkládá se držiteli/výrobci přípravku i Ústavu)
- **Restricted Part** (předkládá se pouze Ústavu)
- **Verze musí být výrobcem jasně označeny**

ASMF procedura – pokračování

Držitel ASMF poskytuje výrobci/žadateli/držiteli:

- 👁 Applicant's Part
- 👁 Expertní zprávu k Applicant's Part ASMF (Quality Overall Summary, QOS)
- 👁 Letter of Access (pokud nebyl již dříve předložen)
- 👁 *(Letter of Authorisation – je-li relevantní) (pokud nebyl již dříve předložen)*

Držitel ASMF poskytuje Ústavu:

- 👁 Applicant's + Restricted Part ASMF + QOS k oběma částem
- 👁 Letter of Access (pokud nebyl již dříve předložen)
- 👁 *(Letter of Authorisation – je-li relevantní) (pokud nebyl již dříve předložen)*

Častý nedostatek v ASMF

Restricted part ASMF

nedostatečně definovaný výchozí materiál - důvod pro PHC (Public Health Concern) $\Rightarrow$ **re-definice výchozí suroviny**

- Požadavek na re-definici je spojen s novým prohlášením QP

Způsob doložení kvality léčivé látky – CEP

- Dokument, který vydává EDQM na základě posouzení ASMF pro danou LL. Ústav již dále tento ASMF neposuzuje a „přebírá“ od EDQM pouze výsledek zhodnocení jakosti LL. V případě potřeby si však může Ústav vyžádat doplňující informace.

Na CEPu bývají uvedeny i některé další údaje:

- Zkoušky na nečistoty a případná zbytková rozpouštědla (pocházející z konkrétní výroby)
- Re-test perioda a podmínky skladování
- Zhodnocení rizika TSE
- Druh obalu
- Výrobní řetězec LL

CEP

- ☞ Předkládá se poslední platné vydání s veškerými přílohami.
- ☞ Pokud je na CEPu uvedena doplňující zkouška oproti Ph. Eur. monografii, musí být uvedena i na certifikátu analýzy.
- ☞ Pokud není na CEPu uvedena Re-test perioda LL, musí být v předložena stabilitní studie pro LL nebo prohlášení, že výrobce léčivého přípravku testuje LL těsně před použitím.
- ☞ Kromě CEPu je nutno předložit specifikaci LL, podle které testuje LL výrobce léč. přípravku, certifikáty analýzy, použité referenční standardy a popis metod, které používá výrobce léč. přípravku.

Kontrola léčivé látky - specifikace

Častý nedostatek v předkládané specifikaci:

 **Chybí číslo/kód specifikace** (jednoznačný identifikátor, který umožní zjistit, o jakou verzi dokumentu se jedná)

Kapitola 3.

Modul 3 – 3.2.P Konečný přípravek

Popis a složení přípravku

U složených komponent je nutné v dokumentaci uvést jejich složení.

Jedná se např. o tyto látky:

- Aroma
- Barviva
- Potahové vrstvy
- Inkoust – potisk želatinových tobolek
- Pomocné látky, které slouží k úpravě LL
(stabilizátory LL, potahování LL, pufrování LL ...)

Farmaceutický vývoj přípravku

- ☞ Volba pomocných látek – vzít v úvahu pediatrické indikace (viz obr. č. 6)
- ☞ Pro některé lékové formy uvedení rozpustnosti LL a následně stanovení BCS kategorie.
- ☞ U LL diskutovat polymorfismus a isomerii
- ☞ Vývoj disoluční metody
- ☞ Výběr vhodného referenčního přípravku
- ☞ Nutnost uvádět i složení přípravku použitého v klinickém hodnocení (šarže použité v klinickém hodnocení by měly mít stejné složení, jaké je navrhováno pro registraci).

Farmaceutický vývoj - pokračování

Dělení tablet

Tablety mohou mít jednu nebo více dělicích rýh k rozdělení do částí, které umožní snadnější podání LP nebo soulad s daným dávkováním. V případě, že dělicí rýha je z důvodu dávkování, musí dávka vyhovět zkoušce uvedené v lékopisném článku „Tablety“.

V textech u popisu přípravku pak musí být uvedeno, k jakému účelu půlicí rýha slouží (v souladu s QRD šablonou).

Dělení tablet není přípustné:

- U tablet s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním, kdy není při výrobě použita technologie matricového jádra a pozvolné uvolňování zajišťuje potahová vrstva.

Výroba

Výrobní řetězec

Komplettní výrobní řetězec

- seznam všech administrativních míst a adres včetně skutečných míst výroby

Popis funkce jednotlivých výrobních míst

Výrobní řetězec se udává jak pro léčivou látku, tak pro léčivý přípravek.

Výroba přípravku – vzít na vědomí, že

- ☞ sterilizace LL je výrobním krokem přípravku,
- ☞ pokud se LP skládá pouze z LL, která je rozplněna do vhodného obalu, je výrobce LL zároveň výrobcem (místem výroby) konečného přípravku,
- ☞ pokud je LL smíchána s pomocnou látkou např. z důvodu stability, a toto smíchání provádí výrobce LL, je tento výrobce zároveň i výrobcem (výrobním místem) přípravku.

Kontrola konečného přípravku - specifikace

Nedostatky v předkládaných specifikacích:

- ☞ Chybí číslo/kód specifikace (jednoznačný identifikátor, který umožní zjistit, o jakou verzi dokumentu se jedná)
- ☞ Neobsahuje zkoušky lékové formy
- ☞ Nedostatečně označené zkoušky, které patří do release specifikace a které patří do shelf-life specifikace.

Stability konečného přípravku

Plán stabilitních studií vychází ze znalostí chování a vlastností LL a lékové formy.

- 👁 Dlouhodobé stabilitní testování
- 👁 Přechodné stabilitní testování
- 👁 Zrychlené stabilitní testování

- 👁 Zkoušky fotostability
- 👁 Stresové studie

- 👁 Zvláštní případy:
 - Přípravky balené v polopropustných obalech
 - Přípravky určené k uchovávání v chladu
 - Přípravky určené k uchovávání v mrazu

Stability konečného přípravku - Doba použitelnosti přípravku po prvním otevření nebo po naředění

- ☉ pro sterilní přípravky s antimikrobní přísadou se předloží výsledky zkoušky na protimikrobní účinnost a fyzikálně-chemická stabilita
- ☉ pro sterilní přípravky bez antimikrobní přísady se předloží fyzikálně-chemická stabilita
- ☉ pro nesterilní přípravky se předloží buď in-use stabilitní studie, nebo zdůvodnění proč se nepředkládá

In-use stabilita

CPMP/QWP/2934/99

CPMP/QWP/159/96 corr.

(<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

Informace o době použitelnosti přípravku po prvním otevření nebo po jeho naředění musí být uvedeny v textech a tyto informace musí být vzájemně konzistentní.

Stability konečného přípravku - Způsob a podmínky uchovávání léčivého přípravku

- Přehodnocení způsobu a podmínek uchovávání po ukončení dlouhodobých stabilit.

V případě zaregistrovaného přípravku $\Rightarrow$ žádost o změnu v registraci.

- K jakémukoli omezení v souvislosti se způsobem uchovávání musí být důvod.

příklad:

Uchovávejte přípravek při teplotě do 25 °C.

důvodem omezení do 25 °C nemůže být to, že nebyla provedena zrychlená stabilitní studie při 40 °C /75% RH ani přechodná studie při 30 °C/65 % RH, ale že byly nevyhovující.

Stability konečného přípravku - Následné stabilitní studie

- stability sledované v poregistračním období

- 👁 Požadavek spadající do SVP
- 👁 Mohou být předloženy se žádostí o změnu - změna způsobu uchovávání, zkrácení doby použitelnosti apod.
- 👁 Jestliže dochází k významné změně v obsahu LL, v obsahu nečistot nebo v jiných stabilitu indikujících zkouškách, tuto skutečnost je nutné oznámit Ústavu spolu s návrhem opatření:

Návrh na změnu v registraci spolu s informací, zda jsou na trhu šarže přípravku, které nejsou v souladu s platnou registrační dokumentací - analýza rizik.

Shrnutí

- 👁 Dokladem kvality přípravku je kvalitní dokumentace
- 👁 Držitel musí zohledňovat formou změn „vědecký a technický pokrok“
- 👁 V případě nejasností: Q&A na http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000185.jsp&mid=WC0b01ac058002c2ab
- 👁 Pokud stále není jasno, požádat zaměstnance Ústavu o konzultaci



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz