



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

Miljana Golubović
Veterinarski sektor



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

Regulativa RS – Veterinarski lekovi

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. glasnik RS 30/2010 i 107/2012)
- Pravilnik o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet (Sl. glasnik RS 30/2012) (u daljem tekstu: **Pravilnik**)

EU Legislation - Eudralex

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

Uredbe (EC) 1234/2008 i (EC) 712/2012 i smernica 2013/C 223/01

Evropska farmakopeja – opšti deo i monografije aktivnih supstanci i doziranih oblika, ekscipijenasa, kontejnera



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

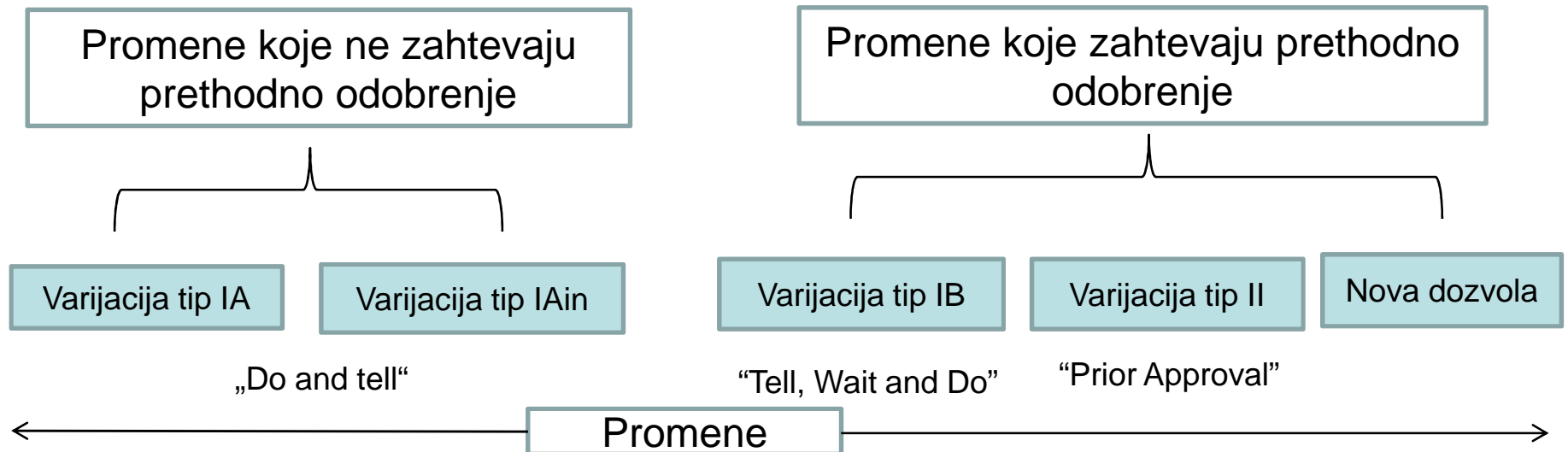
Tipovi varijacija:

- Varijacije tip I: IA, IAin, IB
- Varijacije tip II
- Varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole za lek (skraćeno: nova dozvola, eng. “extension line”)

Ukoliko varijacija dovodi do izmene informacija o leku, to se smatra delom te varijacije i u tim slučajevima nosilac dozvole za lek je dužan da dostavi ažurirane informacije o leku sa jasno naznačenim izmenama.



Tipovi varijacija



Procene prilagođene nivou rizika



Klasifikacija varijacija

Varijacije se klasifikuju prema uslovima datim u Prilozima 1, 2, 3 i 4 Pravilnika:

Prilog 1: A – Administrativne promene

Prilog 2: B – Promene koje se odnose na kvalitet

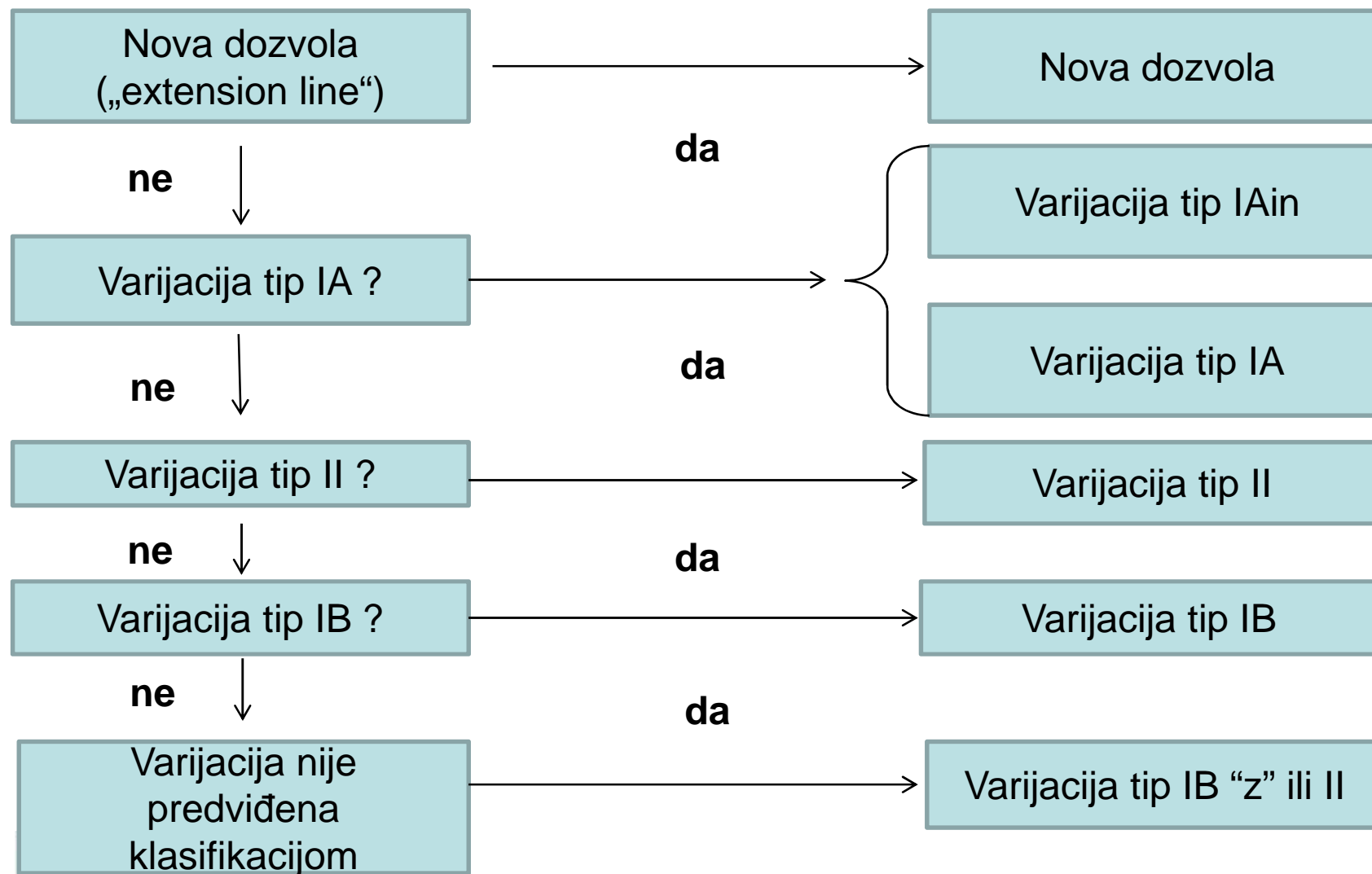
Prilog 3: C – Promene sa aspekta bezbednosti, efikasnosti, farmakovigilance

Prilog 4: D – Promene dokumentacije o plazmi ili dokumentacije o antigenu za vakcine

Propisani su: uslovi koji moraju biti ispunjeni, neophodna dokumentacija i tip varijacije.



Vodič kroz klasifikaciju varijacija – „Stablo odluke“





Grupisanje varijacija

Uslovi za grupisanje varijacija:

- varijacije se odnose na dozvole za lek koje imaju istog nosioca;
- sve varijacije u okviru grupe odnose se na sve uključene dozvole za lek;
- predloženo grupisanje mora odgovarati jednom od slučajeva pobrojanih u članu 14. Pravilnika.

Kada se u grupi varijacija nalaze različiti tipovi varijacija, prijava i procena se vrši prema varijaciji “najvišeg” tipa.



Grupisanje varijacija

Grupnom varijacijom mogu biti obuhvaćene:

- Jedna varijacija tip IA koja se odnosi na više dozvola za lek
- Više varijacija tip IA koje se odnose na više dozvola za lek
- Jedna ili više varijacija koje se odnose na lek koji ima više farmaceutskih oblika, jačina i pakovanja, pod uslovom da:
 1. Jedna od varijacija u grupi zahteva novu dozvolu za lek (extension line);
 2. Jedna od varijacija u grupi je varijacija tip II, sve ostale varijacije su posledične;
 3. Jedna od varijacija u grupi je varijacija tip IB, sve ostale varijacije su posledične;
 4. Sve varijacije u grupi su administrativne promene informacija o leku



Grupisanje varijacija

5. Sve varijacije u grupi su izmene dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF)
6. Sve varijacije u grupi se odnose na poboljšanje proizvodnog procesa i kvaliteta leka ili aktivne supstance
7. Sve varijacije u grupi su rezultat posebnih obaveza za nosioca uslovne dozvole za lek;
8. Sve varijacije u grupi su rezultat posebnih obaveza nosioca dozvole pod posebnim okolnostima i dr.

Nosilac dozvole za lek može prijaviti jednom godišnje više varijacija tip IA koje su primenjene u prethodnih 12 meseci (“Annual Reporting”).



Grupisanje varijacija

Prednosti grupisanja varijacija:

- Jednostavnija procedura prijave jedne grupe varijacija, umesto prijave svake pojedinačno (jedan zahtev, jedan Izveštaj procene, jedno Obaveštenje o prihvatanju varijacije)
- Mogućnost delimičnog prihvatanja varijacija iz grupe

Nedostaci godišnje prijave varijacija tip IA (Annual Reporting):

- podaci o leku na tržištu se mogu razlikovati od onih koji su prijavljeni Agenciji.



Grupisanje varijacija

U zahtevu za odobrenje varijacije neophodno je:

- sažeto opisati razlog za predloženu izmenu;
- navesti potvrdu opravdanosti u slučaju grupisanja varijacija, tj. obrazložiti kom tipu od slučajeva pobrojanih u članu 14. Pravilnika odgovara predloženo grupisanje;
- navesti potvrdu opravdanosti u slučaju izmena nepredviđenih postojećom klasifikacijom varijacija (tip IB "z" ili tip II "z").

Proizvođač je dužan da najkasnije 12 meseci od dana dostavljanja akta Agencije o odobrenju varijacije, pusti u promet lek u skladu sa odobrenom varijacijom.



Grupisanje varijacija

U slučaju kada jedna varijacija u grupi zahteva izmenu dozvole za lek (extension line), ostale varijacije u grupi ne moraju biti posledične, ali s obzirom na to da je za procenu “extension line” predviđeno 210 dana od dana proglašenja formalne kompletnosti zahteva, nije praktično objedinjavati druge varijacije u grupu (tip IB i tip II), koje prijavljene odvojeno, Agencija odobrava ili odbija u roku od 90 dana od dana proglašenja formalne kompletnosti.

Izmena koja zahteva izdavanje nove dozvole za lek prijavljuje se na Obrascu zahteva za izdavanje dozvole za lek.

Uz zahtev za odobrenje varijacije tip II, potrebno je obavezno dostaviti dopunjen Ekspertski Izveštaj sa CV-jem eksperta.



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

U slučaju varijacija, promena može podrazumevati: dodavanje, zamenu ili ukidanje, što je potrebno uvek jasno naglasiti.

Uvek koristiti uokviren prostor u Zahtevu za odobrenje varijacije za navođenje što preciznijeg “sadašnjeg stanja” i “predloga”.

Obavezno staviti napomenu u Propratnom pismu ukoliko je istovremeno podnet zahtev za odobrenje više varijacija koje utiču na promene informacija o leku.

Uz zahtev za odobrenje varijacija, uvek dostaviti deo iz Pravilnika sa jasno obeleženim uslovima koji su ispunjeni i obeleženom propisanom dokumentacijom koja je dostavljena.



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

Uz varijacije kojima se menja proizvodni proces ili specifikacija gotovog proizvoda, uvek dostaviti poslednji odobren sastav leka i specifikacije leka u elektronskoj formi.

Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation (EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011-Rev.2)

Pojedinačnim varijacijama se prijavljuje promena mesta proizvodnje, mesta pakovanja u primarnu ambalažu, mesta pakovanja u sekundarnu ambalažu, mesta kontrole kvaliteta i mesta puštanja serije leka u promet (ukoliko je isto mesto – 1 varijacija), što može biti jedna grupna varijacija.



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

Promene koje se odnose na ažuriranje monografija Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje zemalja EU se ne prijavljuju Agenciji, ako su promene implementirane u vremenskom roku od 6 meseci nakon njene publikacije, odnosno ako se u dokumentaciji o kvalitetu leka u postupku izdavanja dozvole za lek navodi da je referenca “važeće izdanje”.

U slučaju dostavljanja CEP sertifikata za aktivnu supstancu (ažuriranje, ili novi CEP odobrenog ili novog proizvođača) na kome nije definisan period reanalize i nije ispunjen uslov 4 (ispitivanje će biti izvršeno neposredno pre upotrebe) potrebno je istovremeno prijaviti varijaciju tip IB B.I.d.1.a.4. za uvođenje perioda reanalize na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period (*real time data*).



Promene koje se odnose na kvalitet veterinarskog leka - klasifikacija i grupisanje varijacija

Zaključak:

Klasifikacija varijacija predstavlja izazov za sve, uzimajući u obzir uslove koji treba da budu ispunjeni, kao i propisanu dokumentaciju.

Grupisanje varijacija olakšava i ubrzava proces odobrenja, ali nije uvek moguće.

Konsultacija i traženje saglasnosti Agencije vezano za klasifikaciju i grupisanje varijacija je uvek rešenje za prevazilaženje nedoumica i brz završetak procene dokumentacije.



Hvala na pažnji!
Pitanja?



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Beograd, Vojvode Stepe 458
www.alims.gov.rs
hygia@alims.gov.rs