
Nejčastější nedostatky u změnových řízení týkající se kvality FVLP

Typy změn v registraci

- ④ **Typ IA (30 dní)** – malá změna administrativního charakteru, není možnost přerušit řízení, změna se schválí nebo zamítne
- ④ **Typ IB (30 – 30 – 30 dní)** – malá změna vyžadující hodnocení, nelze prodloužit lhůtu na doplnění odpovědí, pokud nedoplní žadatel do 30 dnů od převzetí výzvy nebo je doplnění neúplné - zamítnuto
- ④ **Typ II** – velká změna vyžadující hodnocení, harmonogram „flexibilnější“
- ④ **Neklasifikované změny „z“**, výchozí typ IB (doporučená klasifikace na stránkách <http://www.hma.eu/293.html>)

Obecně

- ④ Správně klasifikovat změny (v případě nejasnosti dotaz na hodnotitele), každá změna svůj klasifikační kód (např. změny ve třech metodách specifikace – 3 x změna)
- ④ Pravidla pro seskupování změn na jednu žádost viz. příloha č. III k nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 (výjimky po konzultaci s ústavem)
- ④ Podrobně popsat a vysvětlit, co je předmětem změny (ve formuláři žádosti, v dokumentaci, např. u malé změny výroby – jasně a přehledně vyznačit, co se mění)

Obecně

- ④ U změn IA – okomentovat splnění jednotlivých podmínek a předloženou dokumentaci k dané změně v souladu s klasifikačním pokynem
- ④ Předkládat relevantní a úplnou aktualizovanou dokumentaci (důležité zejména u změn typu IA, kde není možnost přerušování řízení a následného doplnění)
- ④ Pokud se během řízení upřesní předmět změny, případně přidá další změna na žádost, je třeba zaslat opravený formulář žádosti o změnu (včetně plateb za dodatečné změny)

Obecně

- ④ V případě validací výroby nebo stabilitních studií uvést čísla a velikosti šarží, datum a místo výroby, velikost balení a materiál obalu
- ④ Okomentovat naměřené výsledky studií a co z výsledků vyplývá (předkládat závěry studií)
- ④ Certifikáty analýzy šarží – uvést číslo šarže, velikost šarže, datum a místo výroby (nedávné šarže)

Obecně

- ④ Změněný díl 2.B – jasný srozumitelný popis výroby s uvedením zařízení a procesních parametrů (teploty, rychlosti míchání, časy homogenizace), odpovídající flow chart, parametry meziprocesní kontroly (IPC), validace odpovídající popisu výroby
- ④ Nový CEP/aktualizace CEP – ve změněné části 2.C.1 odkaz na platnou verzi Ph. Eur. monografii API (current version, nevypisovat jednotlivé zkoušky), konkrétně uvést pouze zkoušky nad rámec Ph. Eur. monografie na CEP + vlastní zkoušky žadatele (velikost částic, mikrobiologická kvalita), CoA tří nedávných šarží API od výrobce VLP (ověření souladu se specifikací API v 2.C.1)

Konkrétní příklady

- ④ **Nesterilní API do sterilního VLP, v posledním kroku syntézy použita voda: B.III.1.a.3 vs. B.III.1.a.5:**

B.III.1.a.3 – API musí být uváděna jako prostá bakteriálních endotoxinů (případně doložit prohlášení výrobce API, že čištěná voda použitá v posledním kroku syntézy API je prostá bakteriálních endotoxinů)

B.III.1.a.5 – voda použitá v posledním kroku syntézy API musí splňovat požadavky na kvalitu vody pro farmaceutické účely – tj. čištěná voda s limitem bakteriálních endotoxinů max. 0,25 EU/ml a kontrolou specifických mikroorganismů (detailně v pokynu EMEA/CVMP/115/01)

Konkrétní příklady

- ④ **Nový výrobce API nebo se mění adresa stávajícího výrobce API, nové výrobní místo konečného přípravku nebo místo uvolňování výrobních šarží:**

Předložit QP deklaraci držitele povolení výroby, jenž používá API jako výchozí surovinu a kvalifikované osoby držitele povolení výroby odpovědného za uvolňování šarží, pokud se místa neshodují. QP deklarace musí zahrnovat celý výrobní řetězec API (tj. od místa zavedení vstupní suroviny pro syntézu, přes výrobu meziprojektu až po finální léčivou látku).

Konkrétní příklady

Formát prohlášení kvalifikované osoby by měl vyhovovat požadavkům EMA/334808/2014 Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template".

Data auditů všech výrobních míst léčivé látky by neměla být starší než 3 roky.

Konkrétní příklady

Ⓥ **Na CEP uvedeno použití látek živočišného původu:**
doložit soulad s pokynem EMA/410/01 rev.3 (TSE/BSE prohlášení) a posouzení virové bezpečnosti (Ph. Eur. 5.1.7 – Viral safety)

Ⓥ **Na CEP není uvedena doba reatestace**
Předložit prohlášení, že API bude zkoušena bezprostředně před použitím

Stabilitní data – předložit změnu B.I.d.1.a.4, IB (zavedení doby reatestace podložené údaji v reálném čase, kde součástí schválené registrační dokumentace není CEP, který se týká doby reatestace), příp. změnu B.III.1.a.1-3 předložit jako typ IB (nesplnění podm. č. 4)

Konkrétní příklady

Změna HPLC metody pro stanovení obsahu API a nečistot

Ve validaci metody často chybí popis metody nebo není zřejmá návaznost na popis metody používané pro rutinní analýzu (stejná koncentrace referenčních standardů a vzorků, stejné množství nástřiku, stejná vlnová délka). Popsat použité referenční standardy (včetně CoA). Validace v souladu s požadavky VICH GL 1 a GL 2.



Petra Kubová
Ladislava Nejezchlebová