







# **Farmaceutická dokumentace - základy**

Ing. Tereza Stefflová

## Co vše posuzujeme/čteme?

-  Průvodní dopis
-  Formulář žádosti
-  Dotazník SÚKL / srovnávací tabulky
-  Vlastní farmaceutickou dokumentaci
  - IMPD, analytické certifikáty, SmPC
-  Doklady správné výrobní praxe
-  Návrhy štítků

## Základní pojmy

**IMP** = investigational medicinal product = hodnocený přípravek

**IMPD** = investigational medicinal product dossier = dokumentace

**NIMP** = non-investigational medicinal product = nehodnocený přípravek  
(standardní léčba, záchranná medikace...)

**Comparator product** = srovnávací přípravek

**API** = Active Pharmaceutical Ingredient = Drug substance (DS) = Active substance = léčivá látka (LL) = aktivní látka



**Finished dosage form** = Drug product (DP) = léčivý přípravek (LP) = konečný přípravek



## Základní pojmy

**GMP** = Good manufacturing practice = Správná výrobní praxe = SVP

**Manufacturer's Authorisation** = Povolení k výrobě

**GMP certificate** = SVP certifikát

**QP declaration** = Qualified Person Declaration = Prohlášení kvalifikované osoby

**SmPC** = Summary of Product Characteristics = Souhrn údajů o přípravku

**Substantial amendment** = podstatný doplněk

# Průvodní dopis

Do průvodního dopisu se uvádí informace, které jinde v dokumentaci nejsou, a přitom jsou podstatné pro posouzení.

- Stručná informace o studii/použité medikaci
- Informace o nehodnocených přípravcích
- Doplnující informace k IMPD
- Štítky – vysvětlení chybějících informací/kódů/specifik

# Formulář žádosti

**!!Číst pečlivě vysvětlivky k jednotlivým bodům formuláře žádosti!!**

## Informace o přípravku

- Neregistrované přípravky – v části D.2.1 se uvede „NO“ a dál se pokračuje přímo na část D.2.3
- D.2.1 – registrované přípravky (jméno, držitel, reg. číslo, event. modifikace, země původu)
- D.2.2. – registrované přípravky definované léčivou látkou/ATC kódem/dle místní praxe – pouze v případě, že jsou odebírány z českého trhu

**NENÍ MOŽNÉ, ABY BYLA VYPLNĚNA ČÁST D.2.1 A SOUČASNĚ D.2.2**

# Formulář žádosti

## Informace o dovozci/o místě propouštění přípravku

- D.9.1 – nemodifikované registrované přípravky z EU, značené v lékárně
- D.9.2. – všechny ostatní přípravky (neregistrované/registrované modifikované/dovážené ze zemí MRA či ICH/značené výrobcem)

**NENÍ MOŽNÉ, ABY BYL JEDEN PŘÍPRAVEK UVEDEN SOUČASNĚ V  
BODĚ D.9.1 A D.9.2**

**OVŠEM NĚKTERÉ PŘÍPRAVKY MOHOU BÝT UVEDENY V BODĚ D.9.1 A  
JINÉ V D.9.2**

# Dotazník SÚKL – Pokyn KLH-20 verze 5

## příloha č. 1 - dotazník SÚKL

**Byl testovaný léčivý přípravek již dříve použit v KH v České republice?**

*Pokud ANO, uveďte identifikaci studie (EudraCT number, sp.zn SÚKL) + **přiložte dokumenty dle přílohy č. 5.***

## příloha č. 5

– prohlášení zadavatele, zda došlo ke změnám ve farmaceutické dokumentaci oproti dříve schválené verzi (formulář 1)

- pokud došlo ke změnám: souhrn všech změn (např. formou srovnávací tabulky)

nebo

- pokud nedošlo ke změnám: seznam výrobců + SVP, specifikace, doba použitelnosti (event. schválený plán prodlužování) + podmínky uchování pro léčivou látku, léčivý přípravek a placebo (formulář 2)



# Srovnávací tabulky

odkaz na již posouzené studie/ podstatné doplňky

## Nenahraditelná funkce, urychlují posouzení

- 🌀 V případě většího množství změn v IMPD („full update“) je nutné dodat
  - srovnávací tabulku, která zahrnuje všechny změny, které byly v dokumentaci provedeny oproti poslední schválené verzi
  - nebo
  - novou verzi IMPD s vyznačenými změnami (např. pomocí revizí)

Stručné informace ve formuláři žádosti pro podstatný doplněk nejsou postačující, obzvláště když jsou uvedeny pouze „důležité“ (dle zadavatele) změny. Není účelem doplňků, aby musel posuzovatel projít a posoudit celé nové IMPD

## Formát dokumentace

- 🌀 jednotlivé soubory musí být jasně pojmenovány
- 🌀 IMPD musí být ve strukturované formě (CTD formát = Common Technical Document) – nemusí být e-CTD!!!
- 🌀 v IMPD by měly být funkční záložky a odkazy na jednotlivé kapitoly

Členění a požadavky na odborný obsah vychází z následujících pokynů EMA:

**CHMP/QWP/185401/2004\*** (Requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials)

**CHMP/BWP/534898/08\*** (Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials)

**CHMP/BWP/398498** (Virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products)

\* Pokyny jsou v poslední fázi aktualizace, vše bude zveřejněno na stránkách EMA

# Registrované přípravky

(hodnocené i srovnávací)

- ☉ Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
  - MRA (Mutual Recognition Agreement): Austrálie, Nový Zéland, Kanada, Švýcarsko, Izrael
  - ICH (International Conference of Harmonisation): USA, Japonsko
- ☉ Předkládá se originální SPC ze země, odkud bude přípravek odebírán (bod D.2.1.2 formuláře žádosti), společně s jeho překladem do angličtiny nebo češtiny, ne české nebo anglické SPC
- ☉ Vždy musí být uvedena informace, kdo je odpovědný za značení přípravku pro účely daného klinického hodnocení
  - za značení odpovídá lékárna náležející k danému centru – není nutné předkládat žádné další dokumenty
  - za značení odpovídá určitý výrobce – je nutné navíc předložit odpovídající doklady SVP
- ☉ V případě modifikace nutno uvést rozsah změn oproti registraci + dodat dokumentaci

# Nehodnocené léčivé přípravky (NIMP)

(standardní léčba, záchranná léčba...)

- 👁 Mělo by se jednat o registrované přípravky, primárně odebírané z českého trhu
- 👁 Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
  - MRA (Mutual Recognition Agreement): Austrálie, Nový Zéland, Kanada, Švýcarsko, Izrael
  - ICH (International Conference of Harmonisation): USA, Japonsko
- 👁 Ve výjimečných případech lze použít i přípravky registrované ve třetích zemích, pak ale nutno dodat dokumentaci
- 👁 Předkládá se originální SPC ze země, odkud bude přípravek odebírán, společně s jeho překladem do angličtiny nebo češtiny, ne české nebo anglické SPC
- 👁 Neuvádí se do formuláře žádosti
- 👁 Značení nepodléhá požadavkům dle Annexu 13, ale zadavatel odpovídá za to, že s přípravkem bude nakládáno správně

## Analytické certifikáty

- ☉ Obecně není nutné, aby byly součástí iniciálního podání analytické certifikáty pro konkrétní šarže léčivého přípravku, které budou použity v rámci KH v České republice
  - Pokud jsou k dispozici → předložit
  - Pokud nejsou k dispozici, je možné studii schválit i bez nich → záleží na posuzovateli a posuzované dokumentaci
    - posuzovatel si je vyžádá v rámci připomínek
    - informace v IMPD budou dostatečné (např. výsledky reprezentativních šarží) a pak je možné studii schválit i bez konkrétních analytických certifikátů

Analytické certifikáty nových šarží je nutné předkládat formou doplňku pouze v případech, kdy to bylo vyžádáno posuzovatelem

# Stabilitní studie, stanovení doby použitelnosti

## Důležitý rozdíl:

- **Retest period** = doba do přetestování, retest perioda – lze použít pouze pro léčivé látky chemického původu
- **Shelf life = Expiry date** = doba použitelnosti = datum expirace – lze použít pro léčivé látky biologického/biotechnologického původu a pro všechny léčivé přípravky

Doba použitelnosti (či retest perioda) musí být podložena stabilitními výsledky reprezentativních šarží

# Samostatné prodlužování doby použitelnosti:

## stabilitní plán

- musí proběhnout studie za zrychlených podmínek
- jakékoliv prodloužení doby použitelnosti je nutné následně ověřit reálnými výsledky stabilitní studie

## plán prodlužování

- prodloužení je obecně možné na dvojnásobek doby doložené dlouhodobou stabilitní studií, maximálně však o 12 měsíců

## závazek zadavatele, že bude SÚKL okamžitě informovat v případě jakýchkoliv odchylek či hodnot mimo specifikační limity

**Pokud není v dokumentaci jasně uvedeno, že prodlužování doby použitelnosti bude probíhat bez předkládání doplňků, je nutné vždy předkládat žádost o prodloužení doby použitelnosti formou podstatných doplňků (substantial amendments)**

# Doklady Správné výrobní praxe (SVP)

## 3 typy dokumentů

- Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) či Povolení k dovozu (Importer's Authorisation)
  - SVP certifikát (GMP Certificate)
  - Prohlášení kvalifikované osoby (QP Declaration)
- ☞ Předkládají se pouze pro místa podílející se na výrobě neregistrovaného léčivého přípravku/placeba (ne léčivé látky), ale předkládají se pro všechna místa (výroba, balení, testování, štítkování, dovoz)
- ☞ Musí být vydané pro hodnocené léčivé přípravky = investigational medicinal products

Požadavky shrnuty v pokynu SÚKL KLH-12 verze 3



# Doklady Správné výrobní praxe (SVP)

- 👁 Místo odpovědné za propouštění přípravků (místo/a uvedené/á ve formuláři žádosti v D.9.2)
  - Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) či Povolení k dovozu (Importer's Authorisation), ev. SVP certifikát (GMP Certificate) v daném rozsahu
- 👁 Místa výroby/balení/testování v EU
  - Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) nebo SVP certifikát (GMP Certificate)
- 👁 Místa výroby/balení/testování mimo území EU
  - Prohlášení kvalifikované osoby (QP Declaration) z místa odpovědného za propouštění/dovoz
- 👁 Kopie originálu + certifikovaný překlad do čj/aj, obecně ne starší než 3 roky

## Návrhy štítků

### Rozsah informací na štítcích je dán pokynem VYR-32 doplněk 13 verze 1

(Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 13, Investigational Medicinal Products)

#### Informace v češtině

#### Návrhy pro vnitřní i vnější obal

#### Návrhy pro srovnávací i hodnocený přípravek, včetně placeba

#### Nutno uvádět vysvětlivky k interním kódům či chybějícím informacím (Ize uvést do průvodního dopisu)

#### Předkládat kompletní štítky, včetně prvních stran, doplňkových štítků

#### Pozor na čitelnost