

## REGISTRAČNÍ AKTUALITY

PharmDr. František Pavlík  
Ředitel Odboru administrativní a procesní podpory  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

### Implementace změn, prodloužení a převodů registrací

- <https://www.sukl.cz/leciva/implementace-zmen-registraci-1>
- rozdíl v implementaci dle jednotlivých typů změn
- vysvětlení „next production run/next printing“ a „within 6 month after approval“
- implementace změn ve vztahu k výrobě
- nově informace k prodloužení a převodu

### Doproděj LP po schválení změny, prodloužení a převodu registrace

- <https://www.sukl.cz/leciva/doprodej-lecivych-pripravku-po-schvaleni-zmeny-registrace>
- počátek doprodeje po schválení jednotlivých typů změn
- nově informace k doprodeji u prodloužení a převodu
- uvádění na trh ve vztahu k doprodeji

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

### Nejčastější chyby při podávání žádostí o registraci LP

- <https://www.sukl.cz/leciva/nejcastejsi-chyby-pri-podavani-zadosti-o-registraci-lecivych>
- nejčastěji opakované validační připomínky u nových registrací
- vybrané body v eAF a části dokumentaci – na co si dát pozor

### Žádosti o zrušení registrace LP

- <https://www.sukl.cz/leciva/zadosti-o-zruseni-registrace-lecivych-pripravku>
- detailní postup u žádosti o zrušení registrace
- poplatky
- stahování LP z oběhu (včetně postupného stahování)
- roční udržovací platby – zrušení registrace v průběhu roku

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

### Informace týkající se uvádění blue-boxových informací na obalu LP

- <https://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-tykajici-se-2>
- v návaznosti na aktualizaci pokynů CMDh a EK
- rozdělení blue-boxových požadavků dle typu procedury (MRP/DCP/NAR/CAP)

### Informace týkající se uvádění způsobu výdeje na obalu LP

- <https://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-tykajici-se-4>
- doplnění článku k blue-boxovým informacím
- vysvětlení rozdílu mezi MRP/DCP/NAR a CAP přípravky

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

### Změny ve zveřejňovaných přehledech (Opendata)

- <https://www.sukl.cz/leciva/zmeny-ve-zverejnovanych-prehledech-pravni-zaklady-mrp-cislo>
- od 31. 3. 2022 dochází ke změně ve zveřejňovaných přehledech v rámci Opendat
- nově se zveřejňuje:
  - 1) právní základ registrací
  - 2) MRP číslo registrací
  - 3) seznam zrušených/zaniklých léčivých přípravků od 1. 1. 2008, včetně právního základu registrace

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

### Přidělování DCP slotů se SÚKL jako RMS

- <https://www.sukl.cz/leciva/novy-system-pridelovani-dcp-slotu-se-sukl-jako-rms>
- upřesnění některých informací
- přehlednější tabulka volných kapacit
- nově se sloty přidělují na poloviny měsíce (první a druhá polovina, bez bližší specifikace)
- navýšení kapacit
- „primární“ procedura + duplikát = 2 sloty
- v případě zrušení, přesunutí, zdržení podání – prosíme o zaslání informace na [DCP.slot@sukl.cz](mailto:DCP.slot@sukl.cz)

## Upozornění na nové/aktualizované články na webu SÚKL

 nejedná se o kompletní seznam nových/aktualizovaných článků

 aktuálně v řešení další články shrnující postup k:

- 1) P změnám
- 2) převodům registrace

## Aktuality – léková forma v rozhodnutí

<https://www.sukl.cz/leciva/vydani-nove-verze-tabulky-x-standardni-nazvy-lekovych-forem>

aktualizace Tabulky X (Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů) v závislosti na EDQM vždy k 1. 12. daného roku

dopad na registrované LP: dříve nutno ošetřit rozhodnutím

změna praxe: od 1. 12. 2021 budou všechny upravené zkratky lékových forem vždy u dotčených přípravků změněné v databázi léčivých přípravků SÚKL k datu účinnosti nové verze Tabulky X

do vydávaných formulářů přidána poznámka:

*\* Uvedená zkratka lékové formy odpovídá Tabulce X: Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů Českého lékopisu a jeho doplňků v platné verzi*

při změně zkratky lékové formy tedy již není nutné vydání rozhodnutí

příklad:

Modified-release tablet	Tableta s řízeným uvolňováním	TBL RET	TBL MRL
-------------------------	-------------------------------	---------	---------



## Platby – časté dotazy/chyby

- 👁️ správní poplatky (SP) a náhrady výdajů (NV):
  - generují se zvlášť (pro SP [zde](#) a pro NV [zde](#))
  - mají zvlášť účet (SP: [3711-623101/0710](#), NV: [35-623101/0710](#))
  - variabilní symboly rovněž zvlášť pro SP a NV
  - často dochází k uhrazení společně (to nelze)
  - zdržení při převádění a dohledání plateb
- 👁️ nezapomínat uvádět variabilní symbol v platebním příkazu
- 👁️ možnost dotázat se před platbou: [validace@sukl.cz](mailto:validace@sukl.cz), [mrp@sukl.cz](mailto:mrp@sukl.cz), [nar@sukl.cz](mailto:nar@sukl.cz)
- 👁️ platby by měly být uhrazeny před podáním žádostí (po pandemii covid-19 se zvýšilo procento žádostí, kde platby nejsou při validaci uhrazeny případně nejsou navázané na VS)

## Kontakty ve formuláři žádosti (AF)

- 👁 v AF by měla být uvedena kontaktní osoba pro CZ (nikoli jen kontakt z centrály)
- 👁 pokud není uvedena – nelze v rámci řízení komunikovat
- 👁 pokud má komunikovat jedna osoba v průběhu procedury a jiná pro národní fázi, nutno v AF specifikovat

## Aktualizace AF pro změny v registraci

- 🕒 verze 1.25., povinná od 1. 11. 2021
- 🕒 úpravy v souvislosti s „Medical Devices“ + další
- 🕒 informace k aktualizaci uvedené v prezentaci na webu [eSubmission](#)
- 🕒 další upřesnění v dokumentu [EMA/CMDh explanatory notes on variation application form](#)
- 🕒 dvě významné úpravy AF – popsány na dalších slidech

## Aktualizace AF pro změny v registraci

### 1) u změn typu II přidáno pole, kde držitel deklaruje, že ne/předkládá v jiném MS stejnou změnu

- myšleno stejný scope změny, nikoliv typ (IB vs II)
- pro případy, kdy má držitel zaregistrován LP i v jiném státě (nejčastěji národně)
- pokud je vyplněno, měl by danou změnu předložit formou worksharingu, aby se dokumentace posuzovala harmonizovaně

#### Declaration of the applicant about submission(s) of the same type II variation application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

No

Yes

+
-

Country

Invented name

Date of submission

Procedure number (if applicable)

Variation pending

Variation accepted

Variation refused

Variation withdrawn

Date of granting

Date of refusal

Date of withdrawal

## Aktualizace AF pro změny v registraci

### 2) informace ohledně harmonizace textů u MRP/DCP/NAR přípravků

- uvedení informace, zdali jsou texty zcela nebo částečně harmonizovány referralem dle čl. 30 nebo 31, případně WS procedurou
- nejsou tím myšleny WS generik k harmonizaci s originálem
- relevantní pouze pro IB a II změny zasahující do bodů 4 a 5 SmPC
- nerelevantní pro IA změny, změny klasifikace B a čistě národní administrativní změny
- specifikování konkrétních částí, případně sil LP

#### Information on harmonisation of product information for MRP/DCP/purely nationally authorised products:

1) Has/have the concerned MA(s) been harmonised or partially harmonised, by an Article 30 or 31(1) referral?

- No  
 Yes

+
-

Procedure(s) reference number

Specify the section(s) of SmPC/PIL/labeling

2) Has harmonisation of a section/some sections of the SmPC/PIL/labelling been achieved through a variation worksharing?

- No  
 Yes

+
-

Procedure(s) reference number

Specify the section(s) of SmPC/PIL/labeling

## REGISTRAČNÍ AKTUALITY

Mgr. Iva Strnadová

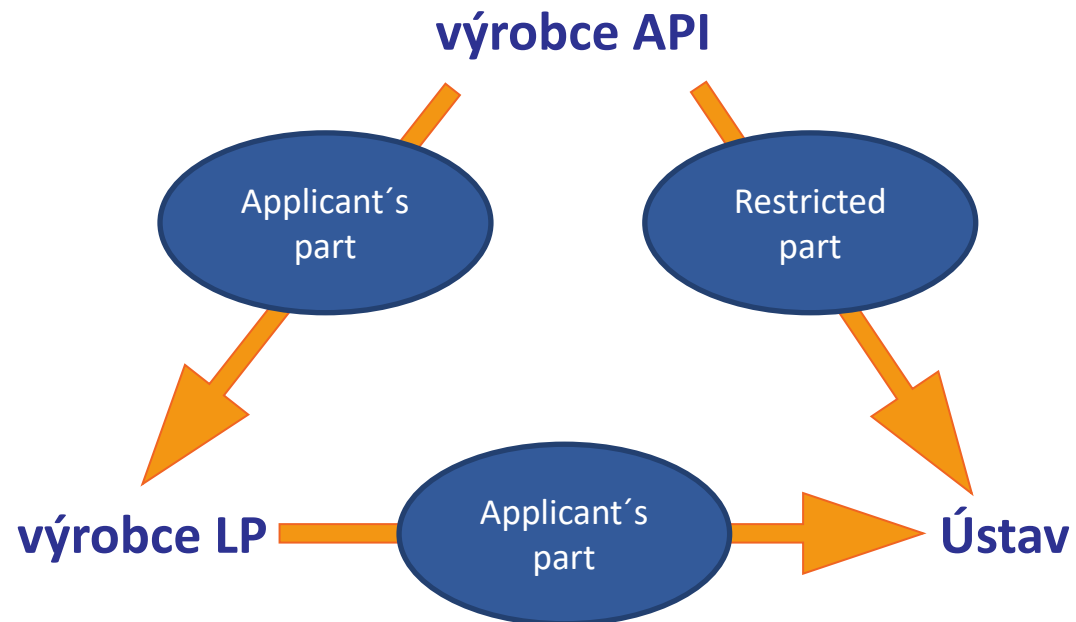
Vedoucí Oddělení posuzování změn a souběžného dovozu

Státní ústav pro kontrolu léčiv

## ASMF procedura

CHMP/QWP/227/02 Rev 4/Corr \*

- **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 a 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 a pokud nebyl již dříve předložen).*



## ASMF dokumentace

### Předkládání dokumentace v eCTD

- 👁 Harmonised Technical Guidance for ASMF Submissions in eCTD format in the EU, Version 2.3

<https://esubmission.ema.europa.eu/eASMF/ASMF%20eCTD%20Guideline%20.pdf>

*ASMF dokumentace je samostatná dokumentace, která má svůj lifecycle, nezávislý na registračních řízeních, ačkoli se jich týká.*

*Správa životního cyklu ASMF dokumentace by měla být prováděna stejným způsobem jako u MAA s použitím příslušných hodnot atributů operací (Leaf Lifecycle Operation Attributes – „**new**“, „**append**“, „**replace**“ a „**delete**“). Lifecycle ASMF dokumentace by měl být pouze jeden (UUID – jednoznačný identifikátor „Identifier“ stejný pro všechny sekvence).*

*Na již předložený ASMF může odkazovat jiný MAA, než byl MAA u prvního předložení. V tomto případě by měl držitel ASMF pouze aktualizovat Modul 1 v následné sekvenci eCTD a předložit jej příslušným úřadům.*

## ASMF dokumentace – lifecycle

Administrative Information

European Union (v3.0.1)

Application Identifier: 615e0b36-5edc-4b78-9074-5ef1a16a585d

---

EU - Regional information

- 0002
  - 1 Administrative Information and Prescribing Information
    - [0002] European Union (v. 3.0.1)
      - 1.0 Cover Letter
        - Cover Letter by Country [cz]
          - [0000] TR-TABLE
          - [0000] cover letter CZ
          - [0000] Annex 3 CZ
          - [0000] LoA I
          - [0001] TR-TABLE
          - [0001] cover-letter
          - [0001] LoA Czech Republic
          - [0001] Annex 3 CZ
          - [0002] Cover Letter
          - [0002] LoA
          - [0002] Annex 3 -CZ
          - [0002] Tracking table -CZ-
        - 1.4 Information about the Exports
        - Resp
- 2 Common Technical Document Summaries
- 3 Quality

Yellow square: eCTD lifecycle operator "New".

- 3 Quality
  - 3.2 Body of Data
    - 3.2.S Drug Substance
      - 3.2.S.2 Manufacture
        - 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
        - 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Proc
        - 3.2.S.2.3 Control of Materials
        - 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
        - 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
        - 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
      - 3.2.S.1 General Information
      - 3.2.S.2 Manufacture
        - 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
          - [0002] 3.2.S.2.1\_November2020 AP
        - 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Proc
        - 3.2.S.2.3 Control of Materials
        - 3.2.S.2.4 Control of Drug Substance
        - 3.2.S.2.5 Reference Standards or Materials
        - 3.2.S.2.6 Container Closure System
        - 3.2.S.2.7 Stability

Green square: eCTD lifecycle operator "Replace".

- 3.2.S.2 Manufacture
  - 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
    - [0000] Manufacturer AP
  - 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Co
    - [0009] Description of Manufacturing Process and Process Co
    - <deleted> AP Description of Manufacturing Process and Proc
  - 3.2.S.2.3 Characterisation
    - 3.2.S.2.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics
      - [0000] Elucidation of structure and other characteristics AP

## ASMF dokumentace – lifecycle

### Příklad chybného podání

- totožná sekvence (lifecycle) předložena několikrát pro různé procedury

CESP number	Sequence	UUID	Modul
123456	0001	ee798aa8-316c-451a-b109-0ec2e2fdd99c	M1, M2, M3
987654	0000, 0001	ee798aa8-316c-451a-b109-0ec2e2fdd99c	M1, M2, M3
159753	0000, 0001	ee798aa8-316c-451a-b109-0ec2e2fdd99c	M1, M2, M3
456159	0000, 0001	ee798aa8-316c-451a-b109-0ec2e2fdd99c	M1, M2, M3

- totožná ASMF dokumentace, která byla předložena v rámci dvou procedur a má dvě „vydání“ dokumentace (lifecycle) a odlišné UUID

CESP Number	Sequence	UUID	Modul
731900	0000, 0001	2d908405-61ab-4930-b03a-4b3bfa193009	M1, M2, M3
852456	0000, 0001	ffd73bae-723d-4b50-a946-3b4f4d63134d	M1, M2, M3

## ASMF dokumentace – lifecycle

### Jak správně podat?

- 0000 – počáteční podání k proceduře **AA** – Modul 1, Modul 2, Modul 3 (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0001 – doplněk k proceduře **AA** – Modul 1, Modul 2 (je-li třeba), Modul 3 (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0002 – počáteční podání k proceduře **BB** – Modul 1 obsahující Letter of Access, Submission Letter a administrativní údaje (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0003 – aktualizace ASMF – formou změny v registraci – Modul 1, Modul 2 (je-li třeba), Modul 3 (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0004 – doplněk k aktualizaci ASMF - Modul 1, Modul 2 (je-li třeba), Modul 3 (ke změně v registraci) (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0005 – počáteční podání k proceduře **DD** – Modul 1 obsahující Letter of Access, Submission Letter a administrativní údaje (UUID: aaa-bbb-ccc)
- 0000 – baseline – Modul 1, Modul 2, Modul 3 (UUID: kkk-mmm-ooo)
- 0001 – počáteční podání k proceduře **EE** - Modul 1 obsahující Letter of Access, Submission Letter a administrativní údaje (UUID: kkk-mmm-ooo)
- 0002 – aktualizace ASMF – formou změny v registraci – Modul 1, Modul 2 (je-li třeba), Modul 3 (UUID: kkk-mmm-ooo)

<https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>

## Žádosti o změny v registraci

### Zákon o léčivech, § 33 – Práva a povinnosti držitele rozhodnutí o registraci

1. Po vydání rozhodnutí o registraci **musí držitel rozhodnutí o registraci zavádět potřebné změny**, které umožňují výrobu, kontrolu jakosti a používání registrovaného léčivého přípravku ve shodě s technickým a vědeckým pokrokem a s dostupnými vědeckými poznatky, včetně informací získaných z poregistračního sledování bezpečnosti léčivého přípravku. ...
  2. ...
  3. Držitel rozhodnutí o registraci je dále povinen
    - zajistit, aby vlastnosti registrovaného léčivého přípravku stále odpovídaly údajům a dokumentaci předložené v rámci registračního řízení a v **rámci následných změn registrace**
- ...

### Zákon o léčivech, § 35 – Změna registrace

1. Držitel rozhodnutí o registraci **je povinen před provedením každé změny registrace požádat Ústav** nebo Veterinární ústav **o její schválení**, popřípadě **ji oznámit nebo ohlásit**. Za změnu registrace se považuje jakákoli změna obsahu údajů a dokumentace oproti jejímu stavu v okamžiku vydání rozhodnutí o registraci nebo schválení poslední změny registrace.
- ...

## Žádosti o změny v registraci

Před podáním žádosti ověřit schválený stav, pečlivě připravit podklady stavu „present“ a „proposed“.

- Pokud „nyní - present“ nesouhlasí s tím, co je Ústavem schváleno = **problém**.
- Do žádostí pečlivě uvést srovnání v tabulkovém přehledu ve formuláři žádosti nebo formou Annexu v Modulu 1.

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.

Po stažení/zamítnutí změny by měl držitel předložit konsolidovanou sekvenci s původním stavem (znění dokumentace před změnou) – tzv. „closing sequence“.

## Žádosti o změny v registraci

- Nařízení komise (EC) **No 1234/2008** ve znění Nařízení (EC) **No 712/2012**
- **Q&A** – List for the submission **of variations** for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 (CMDh/132/2009, Rev. 57 December 2021)
- **Article 5:** CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 – výjimky oproti „klasifikačnímu pokynu“
  - popisuje typy předkládaných změn (IA, IB, II, rozšíření/line extension, neodkladné bezpečnostní omezení)
  - pokud **není** v klasifikačním pokynu **jasně stanovená kategorie** pro navrhovanou změnu – **klasifikace „z“** – jiná změna „unforeseen změna“ – primárně změna IB a II, ve výjimečných případech i IA (konzultace s Ústavem)

## Žádosti o změny v registraci

### Seskupování (Grouping změn)

- Nařízení komise (EC) No 1234/2008 – **Article 7**
  - CMDh/173/2010/Rev. 20 (September 2021) – **Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products**  
[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_173\\_2010\\_Rev20\\_2021\\_09\\_clean\\_-\\_Examples\\_for\\_groupings\\_for\\_MRP\\_DCP\\_products.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_173_2010_Rev20_2021_09_clean_-_Examples_for_groupings_for_MRP_DCP_products.pdf)
  - Grouping of variations: questions and answers – **EMA**  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/grouping-variations-questions-answers>
- změny typu IA – seskupování bez omezení
  - změny by měly být následné či související, aby mohly být posouzeny současně v rámci jedné žádosti
  - změny kvality a klinické a neklinické změny **obvykle seskupovat nelze** s výjimkou odůvodněných případů



## Seskupování (Grouping změn) – rozdíl mezi NAR a DCP/MRP

- u národně registrovaných LP je za single změnu považována 1 změna u 1 registračního čísla, pokud je více změn pro jeden LP či **1 změna pro více registračních čísel (sil), jedná se o grouping**
- u **DCP/MRP** registrovaných procedur je **1 změna pro více registračních čísel (sil) považovaná za single** změnu (LP má jedno MRP číslo)

příklad:

NAR LP – 1 změna pro 3 síly = grouping

MRP LP – 1 změna pro 3 síly = single změna

!!! pozor tedy na správné uvedení v AF

### 1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

Human

Type of Authorisation

*\*Note: Please select authorisation first, before proceeding with filling the next fields of the form.*

National Authorisation in MRP/DCP

EU Authorisation

National Authorisation

Variation procedure number(s)<sup>1</sup> ?

[Click here to populate variation number in section 2](#)

National

+ -

Type of Application (tick all applicable options)

*\*Note: Any change in Type of Application, will delete any selected variation in Section 3!*

Single variation

Grouping of variations

Worksharing

Type IA<sub>IN</sub>

Type IA

Type IB unforeseen<sup>2</sup> ?

Type IB

Type II

Type II Art. 29<sup>4</sup> ?

## Žádosti o změny v registraci

### Konzultace s Ústavem k navrhované klasifikaci změn nebo seskupení změn

- [nar@sukl.cz](mailto:nar@sukl.cz)
- [mrp@sukl.cz](mailto:mrp@sukl.cz)
- [iva.strnadova@sukl.cz](mailto:iva.strnadova@sukl.cz)

#### Dotaz by měl obsahovat

- název léčivého přípravku (vč. lékové formy, ideálně reg. číslo)
- popis změny, stav present/proposed, zdůvodnění změny
- předpokládaný dopad na kvalitu, účinnost a bezpečnost léčivého přípravku
- návrh řešení

#### Dotaz pokládat až po prostudování

- klasifikačního pokynu
- Nařízení – přílohy I, II a III
- Article 5
- Q & A na stránkách CMDh

**Pokud byla klasifikace změny nebo seskupení změn konzultováno se SÚKL, doporučení by mělo být přílohou žádosti (nebo zmíněno ve formuláři žádosti „scope“).**

## REGISTRAČNÍ AKTUALITY ZE CMDh

MUDr. Jitka Vokrouhlická  
Ředitelka Odboru koordinace a regulace  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

## Doporučení SWP týkající se délky trvání antikoncepce po ukončení léčby léčivými přípravky s genotoxickým potenciálem, resp. s **klinicky relevantním genotoxickým účinkem**

- ☉ Obecně pacientům doporučeno během užívání léků s genotoxickým potenciálem a po přiměřenou dobu po ukončení léčby používat **vysoce účinnou antikoncepci**.
- ☉ Nyní Safety Working Party (SWP) Evropské agentury pro léčivé přípravky vydala konkrétní doporučení vhodné délky používání antikoncepce u mužů a žen po ukončení léčby těmito přípravky.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf)
- ☉ Toto doporučení se **nevztahuje** na léčivé látky s **mechanismem genotoxického účinku závislého na prahové dávce**, jejíž dosažení u pacientů nelze očekávat.

## Doporučení SWP týkající se délky trvání antikoncepce po ukončení léčby léčivými přípravky s genotoxickým potenciálem

- 🕒 Doporučení ohledně délky používání antikoncepce u mužů i žen se uvede do  **bodu 4.6 SmPC.**
- 🕒 Doporučená délka používání antikoncepce
  - ✓ u  **mužů** je do konce systémové expozice  **genotoxické látky včetně potenciálních genotoxických metabolitů** (tj. pět eliminačních poločasů po poslední dávce)  **+ 90 dnů**
  - ✓ u  **žen** pak pět eliminačních poločasů po poslední dávce  **+ 6 měsíců**

## Doporučení SWP týkající se délky trvání antikoncepce po ukončení léčby léčivými přípravky s genotoxickým potenciálem

- Pro léčivé látky s **jasným genotoxickým účinkem** (např. cytostatika) a **známým eliminačním poločasem léčivé látky/metabolitu** s genotoxickým potenciálem je dostačující předložit **změnu typu IB, C.I.z** (*stačí i v případech, kdy je výpočet převzat z jiného léčivého přípravku se stejnou léčivou látkou a již není nutný nový výpočet – v tom případě je třeba předložit schválené SmPC dotčeného přípravku*).
- V případech, kdy **výpočet délky trvání antikoncepce vyžaduje posouzení**, je třeba předložit **změnu typu II, C.I.4**. (*když není znám eliminační poločas léčivé látky/metabolitu s genotoxickým potenciálem (bod 5.2 SmPC), je nutné tyto informace doložit na základě vlastních dat, případně adekvátních literárních referencí k opodstatnění klinické relevance genotoxického účinku léčivé látky/metabolitu v systémových expozicích dosažitelných u pacientů při maximální doporučené dávce v souladu se SmPC*).

## Doporučení SWP k LP s genotoxickým potenciálem

- 🕒 Výzva k aktualizaci informací o přípravku - **CMDh Press release** (duben + červenec 2021) + únor 2022, kdy bylo upřesněno, že doporučení platí pro **léčivé látky s klinicky relevantním genotoxickým účinkem**:  
[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/CMDh\\_pressreleases/2022/CMDh\\_press\\_release\\_-\\_February\\_2022.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_February_2022.pdf)
- 🕒 Informace na webu SÚKL: <https://www.sukl.cz/leciva/upozorneni-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-na>
- 🕒 Pokud je doporučení SWP pro léčivý přípravek relevantní, **SÚKL žádá držitele, aby doporučení SWP implementovali do informací o přípravku co nejdříve**, pokud tak již neučinili.
- 🕒 Pokud je dotčený léčivý přípravek registrován ve více členských státech různými registračními procedurami, změna registrace by měla být předložena preferenčně cestou **worksharingové procedury**.

## Ze CMDh Minutes (duben 2022)

### 3.2.3. Submission of parallel national variations instead of worksharing

---

#### 3.2.3.1.

Following a letter sent to the MAH with a request to (re-)submit their variation via variation worksharing to align the product information to the SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug, feedback has been received from the MAH by the CMDh and by NCAs, arguing that the variations should continue at national level to avoid misalignment of the proposed changes.

The CMDh did not agree with the MAH's argumentation and agreed to send another letter to the MAH to repeat the initial request that the variation should be submitted in all MSs via variation worksharing (including in those where the variation is ongoing or has already been finalised). It will further be requested that the variation has to be submitted as a type II variation as additional data/calculation is necessary in this case (see February 2022 CMDh press release) (**Action: EMA**). It was noted that so far, the MAH has submitted different kinds of variations in different MSs.



## Změnový worksharing – opakované doporučení

- ◉ CMDh silně doporučuje **použití WS** ve **všech situacích, kdy by se stejná změna měla předkládat ve více státech EU**, zejména pro účely harmonizace informací o přípravku, ale i pro změny kvality.
- ◉ Do formuláře žádosti o změnu je nutné vždy uvést, zda byla ta samá změna předložena národně v jiných státech.
- ◉ CMDh opakovaně zjistilo, že ta samá změna byla předložena ve více státech jako čistě národní změna - zaslalo mnoho dopisů držitelům, že musí být již předložené změny staženy a žádost o WS předložena ve všech státech včetně těch, kde byla změna již schválena
- ◉ Téměř v každých CMDh minutes:

The CMDh agreed to write to the MAH to inform them that the parallel national variation submissions have been brought to the attention of the CMDh and recommend to them to withdraw the national variations and use variation worksharing instead for any general variations (**Action: EMA**).

## Změnový worksharing – jak správně předkládat

Pokud WS zahrnuje **pouze NAR LP** (nejsou k dispozici common texty) – je nutné v dokumentaci předložit:

- 🕒 jednu přehlednou verzi **present-proposed tabulky** (obsahující doslovné EN překlady jednotlivých národních textů ve sloupci „present“ + jeden harmonizovaný wording pro všechny LP v části „proposed“)
- 🕒 alternativně lze vytvořit „common“ text v EN
- 🕒 v případě klasifikace **změny typu IB** i veškeré (aktuálně schválené) **národní texty s vyznačenými revizemi**
- 🕒 není akceptovatelné předložit několik odlišných verzí present-proposed tabulky s různým pojmenováním i obsahem (není zřejmé, co má RMS hodnotit)
- 🕒 v části „present“ není akceptovatelný pouhý odkaz na jednotlivé národní překlady
- 🕒 rovněž není akceptovatelné, pokud v části „proposed“ chybí konkrétní data, např. množství pomocných látek při aktualizaci textů dle Excipient guideline (RMS neví, co hodnotit).

## Aktualizace textů na základě „safety reviews by MHRA“

- ◉ **CMDh Press release (září 2021):** přehodnocení bezpečnosti vybraných farmakoterapeutických skupin britskou lékovou agenturou MHRA nelze považovat za hodnocení schválené v rámci EU/EEA, a proto není možné závěry tohoto hodnocení implementovat cestou změny typu IB (C.I.3) – jedinou možností je předložit **změnu typu II (C.I.4)** s podpůrnými daty (nikoli pouze odkazem na „MHRA safety review“).
- ◉ Pokud vzešel z evropského hodnocení jiný závěr do příslušné části textů (např. z PSUSA), musí být implementován tento závěr, který doporučení MHRA „přebíjí“ (jakákoli odchylka od takového textu musí být řádně podložena a zdůvodněna).
- ◉ MHRA reviews se týkaly např. *antiepileptik, topických kortikosteroidů ....*

## Nesteroidní antirevmatika a podávání v těhotenství

- ☉ Doporučení FDA z října 2020: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>
- ☉ Není v souladu s evropským doporučením PhVWP z roku 2004.
- ☉ Aktuálně problematika diskutována na PRACu (v rámci PRAC advice), závěr bude komunikován rovněž přes CMDh Minutes – do té doby doporučujeme s předložením změn vyčkat, již předložené změny budou drženy v clock stopu.

## Nová šablona na předkládání odpovědí v DC procedurách

👁 „*The applicant's <joint>/<Quality>/<Non-Clinical>/<Clinical>/<Module 1>response*“

👁 Buď jako jeden „joint document“ a nebo odděleně dle modulů.

👁 Používání formuláře na odpovědi v rámci DCP (na otázky RMS i CMS) je **od dubna 2022 povinné** pro všechny odpovědi v DCP.

👁 Odpovědi žadatel předkládá jak ve formátu **pdf** v modulu 1, tak ve formátu **word** spolu s texty v části „**Working documents**“, žadatel musí potvrdit, že jsou obě verze zcela identické.

👁 Každá odpověď musí mít **stejnou strukturu**

✓ *question*

✓ *the applicant's response*

✓ *assessment of the applicant's response*

✓ *overall summary and conclusion*

## Nová šablona na předkládání odpovědí v DC procedurách

- ☉ Pořadí a číslování otázek musí být **stejné** jak bylo uvedeno v „Overview LoQ“ (List of Questions).
- ☉ **Otázky** musí být do dokumentu odpovědí pouze **zkopírované** (nesmí se jakkoli modifikovat) a musí být vždy uvedeno, **který členský stát** otázku položil.
- ☉ SÚKL v roli RMS požaduje ve stejném formátu předložit i „**draft responses**“ v clock stopu.
- ☉ Nový formát by měl usnadnit práci žadatelům i RMS posuzovatelům.
- ☉ Uložena na webu CMDh v sekci DCP AR/Comments: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/assessment-reports/dcp-ar/comments.html>

## Splitting – upozornění na ukončení pilotního projektu

- 🕒 **Pilotní projekt** umožňující splitting CMS do dvou či více separátních procedur z jedné původní DCP byl **ukončen v červnu 2019**.
- 🕒 O splitting lze nadále požádat pouze ve velmi **výjimečných a specifických případech**, kdy je vyžádán ze strany Komise: „**company divestment cases in order to avoid competition issues**“.
- 🕒 Všechny splittingy musí schválit CMDh.
- 🕒 **CMDh Minutes září 2021:**

### 3.11. Splitting of MRP/DCP / CZ

Based on a recent request for splitting of a DCP by a MAH due to independently acting MAHs in CMSs, the CMDh reminds MAHs that the pilot on splitting of MRP/DCP has been closed in June 2019. The CMDh re-confirmed that splitting is only possible in exceptional cases when a splitting is legally necessary, e.g. legally enforced splitting procedures requested by the European Commission in cases of company divestment cases in order to avoid competition issues. The request was therefore rejected. In the above case, if the MAHs want to act independently, they could apply for a duplicate DC or MR procedure.

## Zástupci SÚKL v koordinační skupině CMDh – od 6/2021

### **CZECHIA**

**Member: Jitka Vokrouhlická**  
**Alternate: Zuzana Fliegerová**

State Institute for Drug Control  
Srobárova 48  
CZ-100 41 PRAHA 10

**V případě dotazů/podnětů, týkajících se agendy CMDh se na nás kdykoli obraťte!**