

# Müügilubade muudatused Vead esitamisel

---

Kaisa Kärberg

Kvaliteedi hindamise büroo

# Viited

---

- <http://www.ravimiamet.ee/> → müügiload
  - CMDh <http://www.hma.eu/96.html>
    - Taotluse vormi täitmine
    - Q&A
    - Grupeerimise näited
    - Artikkel 5 protseduur
-

# Taotluse vorm

---

- Probleemiks täitmata/valesti täidetud lahtrid
  - Juhend: *EMA/CMDh explanatory notes on Variation Application Form*
-

# Taotluse vorm

---

Muudatuse tüüp:

(valida kõik muudatused, mis taotlusega esitatakse)

- IA<sub>IN</sub>**
  - IA**
  - IB**
  - IB (klassifitseerimata)**
  - II**
-

# IB muudatus (Type IB foreseen)

---

- Klassifikatsiooni juhendi järgi
  - Klassifikatsiooni juhendi järgi IA, kuid tingimused pole täidetud, pole loetletud II tüüpi muudatusena → IB
  - Artikkel 5 protseduuri järgi
-

# IB klassifitseerimata (Type IB unforeseen)

---

- Kõik "z"-kategooria muudatused, välja arvatud need, mis on klassifitseeritud Artikkel 5 protseduuri järgi
-

# “z” kateegooria muudatus

---

- Ei saa olla IA tüüpi! (Välja arvatud Art 5 järgi)
  - Klassifitseerida väikseimal võimalikul tasemel näiteks B.I.a.2z mitte B.I.z
  - Dokumentide osas lähtuda nii palju kui võimalik klassifikatsiooni juhendist
-

# IB või IB klassifitseerimata

---

- Näide:
    - B.II.d.1z: muu muutus lõpp-produkti spetsifikatsioonis – **IB klassifitseerimata** (*Type IB unforeseen*)
    - B.II.d.1z: lõpp-produkti testimissageduse vähendamine rutiinselt testimiselt perioodilisele – **IB muutus**, Art 5 järgi klassifitseeritud (*Type IB foreseen*)
-



# Taotluse vorm

---

Muudatuse tüüp

- Üks muudatus**
  - Muudatuste grupp**
-

# Üks muudatus vs muudatuste grupp

---

- Üks muudatus ühele ravimile või üks sama muudatus sama ravimi erinevatele tugevustele, ravimvormidele → **üks muudatus** (*single variation*)
  - Mitu muudatust samale ravimile või üks muudatus erinevatele ravimitele või mitu muudatust erinevatele ravimitele → **muudatuste grupp** (*grouping of variations*)
-

# Taotluse vorm. Näide

---

- Ravimile Y esitada taotlus, mis sisaldab II tüüpi muudatust, IB tüüpi muudatust ja IB tüüpi klassifitseerimata muudatust (Art 5 soovituseta)

<input type="checkbox"/> IA <sub>IN</sub>	<input type="checkbox"/> Üks muudatus
<input type="checkbox"/> IA	<input checked="" type="checkbox"/> Muudatuste grupp
<input checked="" type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> sisaldab müügiloa laiendust
<input checked="" type="checkbox"/> IB (klassifitseerimata)	
<input checked="" type="checkbox"/> II	

(Ajakava, protseduuri number kõrgeima tüübi järgi nt DE/H/450/001/**II**/14)

---

# Taotluse vorm

---

## **Muudatus puudutab:**

- Näidustust**
  - Lasteravimi näidustust**
  - Ohutust**
  - Kiireloomulise ohutuspiirangu järgne muudatus**
  - Kvaliteeti**
  - Iga-aastane gripivaktsiini muudatusi**
  - Toitu mittetootvaid loomaliike**
  - Muu**
-

# Taotluse vorm

---

## Ohutus

- Muutub ohutusala info, SPC lõik 4.3-4.9 (vet SPC lõik 4.3-4.11)

## Kvaliteet

- Muudatus Moodul 3 osades (3.2.S, 3.2.P, 3.2R), (vet osa II)

## Muu


- Kui ükski loetelus toodud variant ei sobi. Näiteks MLH muutus.
  - Siin muu ei tähenda „z“ muudatust.
-

# Taotluse vorm

---

- Käesoleva **taotlusega esitatud muudatused**: Muudatuse number ja pealkiri juhendi järgi, Muudatuse liik. Valida taotluse vormi lisast!

<b>B.I.b.1 Toimeaine või toimeaine tootmises kasutatava lähteaine/vahesaaduse/reaktiivi spetsifikatsiooni parameetrite ja/või piiride muutus</b>	<b>Protseduuri tüüp</b>	
<input type="checkbox"/> z) Muu muutus	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 <b>Rakendamise kuupäev:</b>



- Kui esitatakse sama koodiga muudatusi peab vastavat lahtrit välja tooma mitu korda
-

# Taotluse vorm

---

- Muudatuse number, muudatuse sisu ja 'kehtiva-taotletava' osa võrdlus peavad olema kooskõlas
  - Kui esitatakse klassifitseerimata muudatus ("z" kategooria) peab taotleja põhjendama nii klassifikatsiooni kui ka muutuse tüüpi.
-

# Taotluse vorm

---

Lisana on esitatud järgmised ettepanekud tooteinformatsiooni muutumiseks:

- Ravimi omaduste kokkuvõte**
  - Pakend**
  - Pakendi infoleht**
  - Pakendi kavand**
  - Näidised**
-



# Taotluse lisa

---

- Taotlusele lisada muudatuste juhendi osa, milles on kinnitus, et vajalikud tingimused ja dokumendinõuded on täidetud
  - Kui juhendi osa lisatud ei ole või puuduvad kinnitused ("x"; "√"; "jah"), on see põhjus taotluse tagasilükkamiseks
-

<b>B.III.2 Change to comply with Ph. Eur. or with a national pharmacopoeia of a Member State</b>			<b>Conditions to be fulfilled</b>	<b>Documentation to be supplied</b>	<b>Procedure type</b>
	a)	<b>Change of specification(s) of a former non Pharmacopoeial substance to comply with the Ph. Eur. or with a national pharmacopoeia of a Member State</b>			
	1.	<b>Active substance</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>Conditions</b>					
X	1.	The change is made exclusively to comply with the pharmacopoeia			
X	2.	Additional specifications to the pharmacopoeia for product specific properties are unchanged (e.g. particle size profiles, polymorphic form or e.g. bioassays, aggregates).			
X	3.	No significant changes in qualitative and quantitative impurities profile unless the specifications are tightened			
X	4.	Additional validation of a new or changed pharmacopoeial method is not required			
X	5.	For herbal active substances: the manufacturing route, physical form, extraction solvent and drug extract ratio (DER) should remain the same.			
<b>Documentation</b>					
X	1.	Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate).			
X	2.	Comparative table of current and proposed specifications.			
X	3.	Batch analysis data on two production batches of the relevant substance for all tests in the new specification.			
X	4.	Data to demonstrate the suitability of the monograph to control the substance, e.g. a comparison of the potential impurities with the transparency note of the monograph.			
X	5.	Where appropriate, batch analysis data (in a comparative tabulated format) on two production batches of the finished product containing the substance complying with the current and proposed specification and additionally, where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			

# Muudatuste rühmitamine (grupeerimine)

---

- Muudatuste grupeerimine
    - Mis tüüpi muutus?
    - Kas sama või erinevad ravimid?
  
  - *Guideline on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products*
-

# Muudatuste rühmitamine (grupeerimine)

---

- Ainult IA tüüpi muudatusi saab grupeerida erinevatele ravimitele
  - Kõik muudatused peavad kehtima kõikidele taotlusel loetletud ravimitele
-

# Muudatuste rühmitamine (grupeerimine)

---

- Grupeerimine peab olema põhjendatud ja vastama määruse lisale 3 (RTL 2010, 10, 181)
  - Põhjendused - moodul 3 (vet osa II) uuendamise või, et muudatused on kõik moodul 3-s, ei ole aktsepteeritavad
  - Kui küsitakse nõu grupeerimise kohta, kuid hiljem muutub mõne variatsiooni tüüp (IA -> IB), tuleb kogu grupp uuesti üle vaadata. Kas uus taotlus vastab grupeerimise nõuetele?
-

# Näide 1

---

- Lõpp-produkti tootja lisamine (mittesteriilne ravim)
  - Muudatus B.II.b.1e hõlmab vaid tootmist
  - Kui uus tootja teeb kõiki etappe tootmisest vabastamiseni esitada grupeeritud muudatus B.II.b.1e, B.II.b.1a, B.II.b.1b, B.II.b.2.b2
  - Kas lisandub juurde või asendab eelmise tootja? Kui asendab, siis mis etapid?
  - Esitada tootjate täielik nimekiri 3.2.P.3.1
-

# Näide 1 (järg)

---

- B.II.b.1e *Site where any **manufacturing operation(s)** take place, **except** batch-release, batch control, primary and secondary packaging, for nonsterile medicinal products.*
-

# Näide 2

- Käesoleva taotlusega esitatud muudatused: Muudatuse number ja pealkiri juhendi järgi, Muudatuse liik.
- Vale muutuse kood, B.II.b.2b

B.II.b.2 Partiide vabastamise korraldamise ja lõpp-produkti kvaliteedikontrolli muutus	Tingimused	Täiendav dokumentatsioon	Tüüp
<input checked="" type="checkbox"/> a) Partiide kontrollimise/analüüsimise koha asendamine/lisamine	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
<del><input checked="" type="checkbox"/></del> b) Partiide vabastamise eest vastutava tootja asendamine või lisamine			
<input type="checkbox"/> 1. Tootja ei kontrolli/analüüsi partiisid	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
<input checked="" type="checkbox"/> 2. Tootja kontrollib/analüüsib partiisid	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>



# Näide 2 (järg)

## ➤ Kopeerida taotluse vormilt, loendist

B.II.b.2 Partiide vabastamise korraldamise ja lõpp-produkti kvaliteedikontrolli muutus		Protseduuri tüüp		Rakendamise kuupäev:
<input type="checkbox"/>	a) Partiide kontrollimise/analüüsimise koha asendamine/lisamine	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <sup>1</sup>	
	b) Partiide vabastamise eest vastutava tootja asendamine või lisamine			
<input type="checkbox"/>	1. Tootja ei kontrolli/analüüsi partiisid	<input type="checkbox"/> IA <sub>IN</sub>	<input type="checkbox"/> IB <sup>1</sup>	Rakendamise kuupäev:
<input type="checkbox"/>	2. Tootja kontrollib/analüüsib partiisid	<input type="checkbox"/> IA <sub>IN</sub>	<input type="checkbox"/> IB <sup>1</sup>	Rakendamise kuupäev:

# Näide 3

---

## Uus CEP vs uuendatud CEP

- Uuendatud CEP, B.III.1.a2
    - R0-CEP **1998-161**-Rev 01 → R1-CEP **1998-161**-Rev 00
  - Uus CEP, B.III.1.a1 või B.III.1.a3
    - R0-CEP **1998-161**-Rev 01 → R1-CEP **2000-489**-Rev 00
-

# Näide 4

---

## Uus või uuendatud CEP

- CEPil ei ole re-test perioodi
    - Deklaratsioon, et toimeaine täisanalüüs tehakse iga kord enne kasutamist
  - või
  - Esitada muudatus B.I.d.1.a4
  - Ei saa esitada CEP B.III.1 muutuse all uut või uuendatud 3.2.S.6 või 3.2.S.7 osa
-

## Näide 4 (järg)

---

- Kui toimeainele soovitakse korduvtestimise ajavahemikku (*re-test period*)
    - esitada muudatus B.I.d.1.a4 ja sellega koos lisaks stabiilsusuuringutele ka kogu pakkematerjali info (osa 3.2.S.6)
-

# Näide 5

---

## Muutused tootjates

- QP deklaratsioon selle kohta, et toimeaine tootmine vastab GMP nõuetele tuleb esitada igalt vabastajalt ja Euroopa Majanduspiirkonnas asuvalt tootjalt
  - Peab olema kirjas, millel deklaratsioon põhineb
-

# Näide 6

---

CEP, B.III.1 tingimus #2

- Esitatakse muutus R0-CEP 1998-161-**Rev 03** → R0-CEP 1998-161-**Rev 04**
  - Kinnitatakse, et tingimused on täidetud ning muutusi tootmiskohtades pole
  - Probleem:
    - Varasemalt oli registreeritud hoopis R0-CEP 1998-161-**Rev 02**, seega tuleks võrrelda sellega ning esitada kõik CEPid, mis on vahepeal väljastatud
-

# Näide 7

---

Grupeerimine. Esitada muudatused kahele ravimile:

- IA/A.5a – vabastaja nime muutus
- IA/A.7 –LP tootja kustutamine
- IB/B.II.b.1e – LP tootja lisamine

Taotlused:

- IA tüüpi grupeeritud muudatus A.5a, A.7 mõlemale ravimile + IB tüüpi muudatus ravimile X + IB tüüpi muudatus ravimile Y

või

- Grupeeritud muudatus A.5a, A.7, B.II.b.1e ravimile X + grupeeritud muudatus A.5a, A.7, B.II.b.1e ravimile Y. See mõistlikum.
-

## Näide 7 (järg)

---

- Kas muutus A.7 on vajalik?
    - B.II.b.1: Lõpp-produkti tootmisega seotud või kogu tootmisprotsessi teostava tootmiskoha **lisamine** või **asendamine**
  - A.5a: kui muutub pakendaja, kontrollija nimi ja sama koht vastutab vabastamise eest, piisab muutusest A.5a. Ei pea esitama A.5a + A.5b.
-



# Ravimiinfod

---

- Ohutusmuutuse tekstides mitte teha muid muudatusi n: mitte muuta säilitustingimusi, pakkematerjali infot
  - Kvaliteedimuutustega mitte muuta ohutusega seotud infot SPC lõik 4.3-4.9
-

# Ravimiinfod

---

## Toimetuskulud/mittesisulised muutused

### ■ **Question 3.16**

Under which classification category can editorial changes be submitted?

### ■ **Answer:**

Editorial changes in the SmPC (and corresponding PIL/labelling), updates in line with the QRD template, adaptation to excipient guidelines, etc. without any impact on the content of the dossier, can be included within the scope of another planned type IB or type II variation under **chapter C** that affects the SmPC. No separate variation submission is necessary (CMDh Q&A)

---

# Kirjad

---

Tagasilükatud muudatus

- ***Re: Non-acceptance of the Type IA notification for ...***

*...because of the following reasons...*

*The proposed changes should be submitted via an appropriate variation procedure.*

- Menetlemine on lõppenud. Parandusivastuseid esitada ei saa. Teha parandused ja esitada muudatus uuesti.
-

# Kirjad

---

Osaliselt kinnitatud muudatus

- ***Re: Acceptance/rejection of the Type IA grouped notification ...***  
*... partially approved*
  - Menetlemine on lõppenud. Mõned muutused on kinnitatud, mõned tagasi lükatud. Uuesti esitada vaid tagasilükatud muutused.
-

# Kirjad

---

Esmase hinnangu kiri soovitusel taotlus tagasi võtta

- *This is to inform you about ...  
... the variation should be withdrawn*
  - Taotlus on käigusolev
  - IA tüüpi muutuste puhul ei saa esitada parandusi. Võtta muudatus tagasi (ametliku kirja vormis). Vajadusel teha parandused ja esitada muudatus uuesti.
-

# NB!

---

- Täita taotluse vormil olevad lahtrid
  - Peab olema üheselt arusaadav, mida taotletakse
  - Taotlus peaks sisaldama kogu muudatuse juurde kuuluvat dokumentatsiooni. Vältida dokumentide esitamist eri aegadel, eri osadena
  - Palume vastata kirjadele ilma, et peaks saatma meeldetuletuskirju
-

---

Tänan!

---