



RAVIMIAMET

Müügilubade muudatused – KKK

Maie Palmeos

Kvaliteedi hindamise büroo

26.05.2017

IA muudatused

- Klassifikatsiooni juhendi väljavõte on oluline, et näidata (kinnitada), millised tingimused on täidetud ja millised dokumendid esitatud
- IA muutuste puhul ei ole lisainfo küsimist ette nähtud
 - Variations Guideline'i väljavõte ei ole lisatud või puuduvad kinnitused -> põhjus taotluse tagasilükkamiseks!
- Ettevõttesisene implementeerimiskuupäev

B.III CEP/TSE/MONOGRAPHS

B.III.1 Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability or deletion of Ph. Eur. certificate of suitability: For an active substance For a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance For an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph.			
1. New certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
<input checked="" type="checkbox"/> 2. Updated certificate from an already approved manufacturer	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. New certificate from a new manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Deletion of certificates (in case multiple certificates exist per material)	10	3	IA
5. New certificate for a non-sterile active substance that is to be used in a sterile medicinal product, where water is used in the last steps of the synthesis and the material is not claimed to be endotoxin free		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions	
✓ 1.	The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.

1

✓ 2.	Unchanged (excluding tightening) additional (to Ph. Eur.) specifications for impurities (excluding residual solvents, provided they are in compliance with ICH/VICH) and product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.
✓ 3.	The manufacturing process of the active substance, starting material/reagent/intermediate does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.
✓ 4.	For active substance only, it will be tested immediately prior to use if no retest period is included in the Ph. Eur. Certificate of Suitability or if data to support a retest period is not already provided in the dossier.
5.	The active substance/starting material/reagent/intermediate/excipient is not sterile.
6.	The substance is not included in a veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE
7.	For veterinary medicinal products: there has been no change in the source of material.
8.	For herbal active substances: the manufacturing route, physical form, extraction solvent and drug extract ratio (DER) should remain the same. <i>Not Applicable</i>
9.	If Gelatine manufactured from bones is to be used in a medicinal product for parenteral use, it should only be manufactured in compliance with the relevant country requirements.
10.	At least one manufacturer for the same substance remains in the dossier.
11.	If the active substance is a not a sterile substance but is to be used in a sterile medicinal product then according to the CEP it must not use water during the last steps of the synthesis or if it does the active substance must also be claimed to be free from bacterial endotoxins.

Documentation

☒ 1.	Copy of the current (updated) Ph. Eur. Certificate of Suitability.
2.	In case of an addition of a manufacturing site, the variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" manufacturers as listed in section 2.5 of the application form. <i>Not Applicable as no manufacturing site has been added.</i>
☒ 3.	Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format).
4.	Where applicable, a document providing information of any materials falling within the scope of the <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> including those which are used in the manufacture of the active substance/ excipient. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from

„z“-muudatused

- IB klassifitseerimata (Type IB unforeseen)
 - Kõik “z”-kategooria muudatused, välja arvatud need, mis on klassifitseeritud Artikkel 5 protseduuri järgi
- Ei saa olla IA tüüpi! (Välja arvatud Art 5 järgi)
- Klassifitseerida väikseimal võimalikul tasemel
 - näiteks B.I.a.2z, mitte B.I.z (erandid CMDh grupeerimise juhendis)
- Dokumentide esitamisel lähtuda nii palju kui võimalik klassifikatsiooni juhendist

Variation	Selected
C.I.3 z)	1

C.I.3	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of human medicinal products intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Articles 45 or 46 of Regulation 1901/2006	Procedure type	
<input checked="" type="checkbox"/> z)	Other variation	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art. 5 Implement. Date: <input type="text"/> <input type="text"/> <div style="text-align: right;"> <input type="button" value="+"/> <input type="button" value="-"/> </div>

^aIf one of the conditions is not met and the change is not specifically listed as Type II.

Taotluse täitmine

- Ühe muutuse koodiga esitatakse mitu muudatust
 - Kui esitatakse sama koodiga muudatusi, peab vastavat lahtrit välja tooma mitu korda
 - Erandid on välja toodud vastavas CMDh grupeerimise [juhendis](#)
- Kui see muudatus lükatakse tagasi, siis tuleb kõik selle koodiga esitatud muudatused tagasi lükata -> ei ole osalise kinnitamise võimalust!

Variation	Selected
B.III.1.a.2	1

B.III.1	Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability or deletion of Ph. Eur. certificate of suitability: For an active substance For a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance For an excipient	Procedure type	Top
a)	European Pharmacopoeial Certificate of Suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph.		
<input checked="" type="checkbox"/> 2.	Updated certificate from an already approved manufacturer	<input checked="" type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a Implement. Date: <input type="text" value="2017-01-01"/> <input type="text"/>

^aIf one of the conditions is not met and the change is not specifically listed as Type II.

**Nt ühe koodiga uuendatakse ühte CEP-i 2-3 versiooni võrra
või uuendatakse 2 või rohkemat erinevat CEP-i**

Taotluse täitmine (järg):

- Peab olema üheselt arusaadav, mida taotletakse
 - Muudatuse number, muudatuse sisu ja *present-proposed* osa võrdlus peavad olema kooskõlas
 - Kui esitatakse klassifitseerimata muudatus (“z”-kategooria) tuleb põhjendada nii klassifikatsiooni kui ka muutuse tüübi valikut
 - Taotlus peaks sisaldama kogu muudatuse juurde kuuluvat dokumentatsiooni

Muudatuste kinnitamine

Eesti on RMS (viidatav riik):

- Protseduuri ajakava saadame ainult IB ja II tüüpi muutuste puhul
- Day 0 e protseduuri algus
 - IA: kogu dokumentatsiooni (sh *Dispatch List* ja riigilõivu) saabumisel
 - IB ja II: pärast valideerimisperioodi lõppu
- Otsuskiri saadetakse protseduuri lõpus
- Protseduuride ajakavad ja läbiviimise info [Best Practice Guide'ides](#)

Muudatuste kinnitamine

Eesti on CMS (kaasatud riik):

- CMS vaid n-ö tunnustab RMS-i (viidatav riik) otsust
- MLH võib muutused rakendada kohe pärast RMS-i otsuse teavitamist (IB, II tüüpi muudatused)
- CMS-il on pärast RMS-i otsust aega müügiloa muutmiseks:
 - IA ja IB tüüpi: 6 kuud
 - II tüüpi: 2 kuud
- Infosid puudutavate muudatuste (ettevõttesisesel) implementeerimise korral peab olema veendunud tõlgete korrektsuses!

Muudatuste kinnitamine

Riiklikud müügiload:

- Menetlusajad:
 - IA ja IB muutus 30 päeva
 - II tüüpi muutus 60 (30, 90) päeva
- Millal saadame allkirjastatud otsuskirja?
 - Muudatuse tagasilükkamisel
 - Osaliselt kinnitatud IA ja IB muudatused
 - II tüüpi muudatused
 - II tüüpi muudatused WS protseduuris, kus Eesti on CMS ja ravim on Eesti riikliku müügiloaga

Ravimite turvaelementide rakendamine

- Mis on ravimite turvaelemendid?
 - Ainulaadne identifikaator (2D kood)
 - Pakendi rikkumisvastane seade
- Ravimite turvaelemendid on kohustuslikud alates 9. veebruarist 2019
- Kehtib humaanravimitele

Ravimite turvaelemendid: muudatuse esitamine

- Soovitame kasutada mistahes muud ravimiinfoga seotud muudatust (ML uuendamine, IA, IB, II muudatused)
- Kui ei ole muid muudatusi plaanis esitada:
 - Ainulaadne identifikaator (2D kood) – teavitus uue ravimiinfoga
 - Pakendi rikkumisvastane seade – vastav muudatus jaotisest B.II.e (sõltuvalt ravimvormist ja pakendist)

Ravimite turvaelementide rakendamine: lisainfo

- Ravimiameti koduleht:

<http://www.ravimiamet.ee/faq-page/442>

- Euroopa Komisjoni küsimuste ja vastuste dokument:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/qa_safetyfeature_v5_0.pdf.

- CMDh juhend: <http://www.hma.eu/489.html>

Muud viited

- Ravimiameti koduleht:
<http://www.ravimiamet.ee/muugilubade-muudatused-0>
- CMDh (taotluse vormi täitmine, Q&A, Grupeerimise näited, Artikkel 5 protseduur, Best Practice Guides): <http://www.hma.eu/96.html>



RAVIMIAMET

Aitäh!

Maie.Palmeos@ravimiamet.ee
variations@ravimiamet.ee