



# Ocjena dokumentacije o kakvoći lijeka

**Katica Milčić, mr. pharm.**

**Agencija za lijekove i medicinske proizvode RH  
(HALMED)**

**Četvrti hrvatski kongres farmacije  
Opatija, 27.05.2010.**



# Sadržaj izlaganja





# Gdje?

**Agencija za lijekove i medicinske proizvode  
HALMED**



**Odjel za odobravanje lijekova**



**Odsjek za ocjenu kakvoće,  
sigurnosti i djelotvornosti  
lijekova**

**Odsjek za regulatorne poslove**



# Kada?

- Davanje odobrenja
- Izmjene vrste IB i II
- Obnova odobrenja (dostavljena objedinjena dokumentacija o kakvoći, prijavljene izmjene)
- Nadogradnja dokumentacije o kakvoći

**Pristup:** odobrenje, izmjene  $\neq$  obnova, nadogradnja

**Uvjet:** valjan zahtjev



# Tko?

## Stručnjaci ocjenitelji

- Obrazovanje iz područja farmacije ili srodnih znanosti (posebne grupe lijekova)
- Iskustvo u ocjeni dokumentacije o kakvoći (Agencija), farmaceutskoj industriji, znanstvenim ustanovama
- Obrazovanje prema individualno pripremljenom programu/mentorstvo
- Kontinuirano obrazovanje (praćenje regulative, literature, konferencije, seminari...)



# Kako?

## Kriteriji

- Zakon o lijekovima (NN 71/07 i 45/09)
- Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (NN 113/08 i 155/09)
- HRF, Ph. Eur.
- EDQM (CEP)
- EMA, Eudralex
- ICH
- WHO
- HMA
- ostalo



# Kako?

## 1. Pregled dokumentacije o kakvoći (CTD/ZTD oblik)

- **Modul 3** (Kakvoća: 3.2.S, 3.2.P, 3.2.A, 3.2.R)
- **Modul 2** (Izvješće stručnjaka: 2.3.S, 2.3.P, 2.3.A, 2.3.R)
  - skraćeni Modul 3, obrazlaže podatke sadržane u Modulu 3 i ostalim dijelovima dokumentacije
  - naglasak na kritične ključne parametre
  - obrazlaže slučajeve kada se ne slijede smjernice
  - obrazlaže poveznice farmaceutске i ostalih dijelova dokumentacije (npr. kvalifikacija onečišćenja u toksikološkim ispitivanjima, oslobađanje djelatne tvari i bioekvivalencija)
  - podaci nedvosmisleni i transparentni
- **Modul 1**
  - dopuna podataka o proizvodnji, dopuna izvješća stručnjaka i certifikati provjere kakvoće prema članku 9. Pravilnika NN 113/08 (suradni proizvođač), farmaceutski podaci u obrascu prijave, tekstovi Sažetka opisa svojstava lijeka, Upute o lijeku i označavanju, proizvodna dozvola/GMP certifikat, podaci o stručnjaku 1.4)



# Kako?

## 2. Izrada izvješća

- **Ocjena** dokumentacije o kakvoći za davanje odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet
- **Dopuna** ocjene dokumentacije o kakvoći za davanje/nakon davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (nije izmjena)
- **Obavijest o nedostacima** u dokumentaciji o kakvoći lijeka (po potrebi, tijekom ocjene ili zajednička prema zaključku Povjerenstva za lijekove/RGIO Agencije)



# Izvješće (1)

## OCJENA DOKUMENTACIJE O KAKVOĆI LIJEKA ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

### **I** INFORMACIJE O LIJEKU

Naziv lijeka, podnositelj zahtjeva, djelatna tvar (INN, farmakopejsko ili uobičajeno ime), farmaceutski oblik, doza, vrsta i veličina(e) pakovanja lijeka, dodatni pribor, deklarirani sastav lijeka, proizvođač(i) lijeka, proizvođač(i) djelatne(ih) tvari, farmakoterapijska skupina (ATK klasifikacija), put(ovi) primjene lijeka, rok valjanosti i način čuvanja, rok valjanosti i način čuvanja u primjeni



# Izvješće (2)

## II UVOD

- opći podaci o lijeku (opis lijeka, indikacije, prikladnost farmaceutskog oblika za doziranje, vrsta zahtjeva), obrađena dokumentacija

## III 3.2.S DJELATNA TVAR

- 3.2.S.1 Opći podaci
- 3.2.S.2 **Proizvodnja**
- 3.2.S.3 **Karakterizacija/struktura**
- 3.2.S.4 **Provjera kakvoće djelatne tvari**
- 3.2.S.5 Poredbeni standardi ili tvari
- 3.2.S.6 Unutarnje pakovanje
- 3.2.S.7 **Stabilnost**



# Izvješće (3)

## **IV 3.2.P GOTOVI LIJEK**

- 3.2.P.1 Opis i sastav gotovog lijeka
- 3.2.P.2 **Farmaceutski razvoj**
- 3.2.P.3 **Proizvodni postupak**
- 3.2.P.4 Provjera kakvoće pomoćnih tvari
- 3.2.P.5 **Provjera kakvoće gotovog lijeka**
- 3.2.P.6 Poredbeni standardi ili tvari
- 3.2.P.7 Primarno pakovanje
- 3.2.P.8 **Stabilnost gotovog lijeka**



# Izvješće (4)

## V 3.2.A DODACI

- 3.2.A.1 Prostor i oprema
- 3.2.A.2 Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima
- 3.2.A.3 Nove pomoćne tvari

## 3.2.R REGIONALNI PODACI

- Shema validacije proizvodnog postupka
- Medicinski proizvodi za primjenu lijeka
- Ovjernice Ph. Eur.
- Lijekovi koji sadržavaju ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog ili ljudskog porijekla (TSE/BSE rizičnost)

## 3.3 Literaturni podaci



# Izvješće (5)

## **VI KOMENTAR OCJENITELJA NA FARMACEUTSKE PODATKE U SAŽETKU OPISA SVOJSTAVA LIJEKA, OZNAČAVANJU I UPUTI O LIJEKU**

- **sadrži propisane podatke** (Zakon o lijekovima, Pravilnik)
- **tekst potkrijepljen dokumentacijom**
  - potvrđena kompatibilnost s otopinama za razrjeđivanje?
  - ispitana stabilnost nakon pripreme/razrjeđivanja (rok valjanosti, uvjeti čuvanja)?
  - ispitana stabilnost nakon prvog otvaranja spremnika?
  - razdjelni urez na tableti za lakše gutanje ili doziranje lomljenjem /ispituje se ujednačenost masa polovice tableta?
  - doziranje dodatnim priborom (propisana ujednačenost masa pojedinačnih doza iz višedoznih spremnika)
  - standardno nazivlje....
- **prijevod teksta** na hrvatski jezik odgovara originalu (ako je primjenjivo)



# Izvješće (6)

**VII OCJENA DOKUMENTACIJE O KAKVOĆI LIJEKA I ZAKLJUČAK** (kratak zaključak o ocjeni pojedinih dijelova dokumentacije, preporuka za nastavak postupka, ukazivanje na nedostatke/pitanja)

**VIII PREDLOŽENA PITANJA PODNOSITELJU ZAHTJEVA** (veći nedostaci i/ili ostalo za djelatnu tvar i/ili gotov lijek)

**IX PREDLOŽENE MJERE/OBVEZE NAKON DAVANJA ODOBRENJA** (podaci nisu mogli biti dostupni prije dobivanja odobrenja, a nisu odlučujući za donošenje ocjene o kakvoći)

**X IZVJEŠĆE I PITANJA PROIZVOĐAČU DJELATNE TVARI VEZANO UZ ZATVORENI DIO ASMF-A**  
(nefarmakopejske tvari, a za ostale tvari prema procjeni)



# Zaključak

- Kvalitetna dokumentacija o lijeku ubrzava pregled i ocjenu dokumentacije
- Ocjenu provodi ocjenitelj, pregledava voditelj, a potvrđuje Povjerenstvo za lijekove i Radna grupa za izdavanje, izmjenu i obnovu odobrenja
- Cilj: pacijentu osigurati kvalitetan, siguran i djelotvoran lijek



Hvala!



Ocjenitelji dokumentacije o kakvoći!