



Główny Inspektorat Farmaceutyczny



Problematyczne zagadnienia związane z wytwarzaniem, importem i dystrybucją substancji czynnych

Ewa Kleczkowska – Plichta

Inspektor ds. Wytwarzania
Wydział ds. Nadzoru nad Substancjami Czynnymi
Departament Inspekcji ds. Wytwarzania
Główny Inspektorat Farmaceutyczny



Plan prezentacji

- ✓ Omówienie pytań **33-35** zawartych w dokumencie Komisji Europejskiej „Importation of active substances for medicinal products for human use” z czerwca 2016 r.
- ✓ Inspekcja API w krajach trzecich
- ✓ Szczególne przypadki dystrybucji i importu API
- ✓ Warunki przechowywania i transportu API
- ✓ Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych z substancjami pomocniczymi „API mix”



Omówienie pytań 33-35 zawartych w dokumencie Komisji Europejskiej „Importation of active substances for medicinal products for human use” z czerwca 2016 r.

(http://ec.europa.eu/health/files/gmp/qa_importation.pdf)

- ✓ Nowe wytyczne dotyczące importu substancji czynnych zawarte są w art. 46b i 111b Dyrektywy 2001/83/EC zmienionej Dyrektywą 2011/62/EC.



33. Pytanie: Co się dzieje w przypadku gdy miejsce wytwarzania posiadające pisemne potwierdzenie otrzymuje po inspekcji przeprowadzonej przez organ kompetentny UE poświadczenie o braku spełnienia wymagań GMP?

Odpowiedź: Wydane poświadczenie o braku spełnienia wymagań GMP zastępuje pisemne potwierdzenie do czasu aż zostanie potwierdzone spełnienie wymagań GMP.



34. Pytanie: Gdzie można znaleźć listę wytwórców substancji czynnych, którzy otrzymali poświadczenie o braku spełnienia wymagań GMP?

Odpowiedź: Wszystkie poświadczenia o braku spełnienia wymagań GMP są dostępne w bazie danych EudraGMDP

(<http://eudragmdp.eudra.org/inspections/displayWelcome.do>)



35. Pytanie: Czy seria substancji czynnej wytworzona podczas ważności pisemnego potwierdzenia może być zaimportowana do UE gdy pisemne potwierdzenie straciło ważność?

Odpowiedź: *Zgodnie z art. 51e ust. 1 pkt 2 substancje czynne mogą być importowane jeśli towarzyszy każdej dostawie pisemne potwierdzenie. Pisemne potwierdzenie zapewnia, że*

- *zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania stosowane przez wytwórcę substancji czynnej przeznaczonej na eksport są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania określonej w przepisach UE,*
- *dany wytwórca substancji czynnej podlega regularnej inspekcji oraz że właściwy organ kraju trzeciego podejmuje działania mające na celu zagwarantowanie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zapewniające ochronę zdrowia publicznego na poziomie odpowiadającym poziomowi tej ochrony ustalonemu w przepisach UE, w tym przeprowadza powtarzające się niezapowiedziane inspekcje,*

Tym samym uznaje się, że seria substancji czynnej wytworzona i zwolniona do sprzedaży, ale nie wyeksportowana w czasie ważności pisemnego potwierdzenia, objęta jest „gwarancją” pisemnego potwierdzenia.

W takim przypadku można dokonać importu do UE, jednakże należy poprosić o dodatkowe dokumenty:

- **jednoznaczne dowody, że cała partia została wytworzona i dopuszczone do sprzedaży przed upływem terminu ważności pisemnego potwierdzenia;**
- **zapewniające mocne uzasadnienie, dlaczego pisemne potwierdzenie nie jest dostępne.**



Inspekcja API w krajach trzecich





Szczególne przypadki dystrybucji i importu API

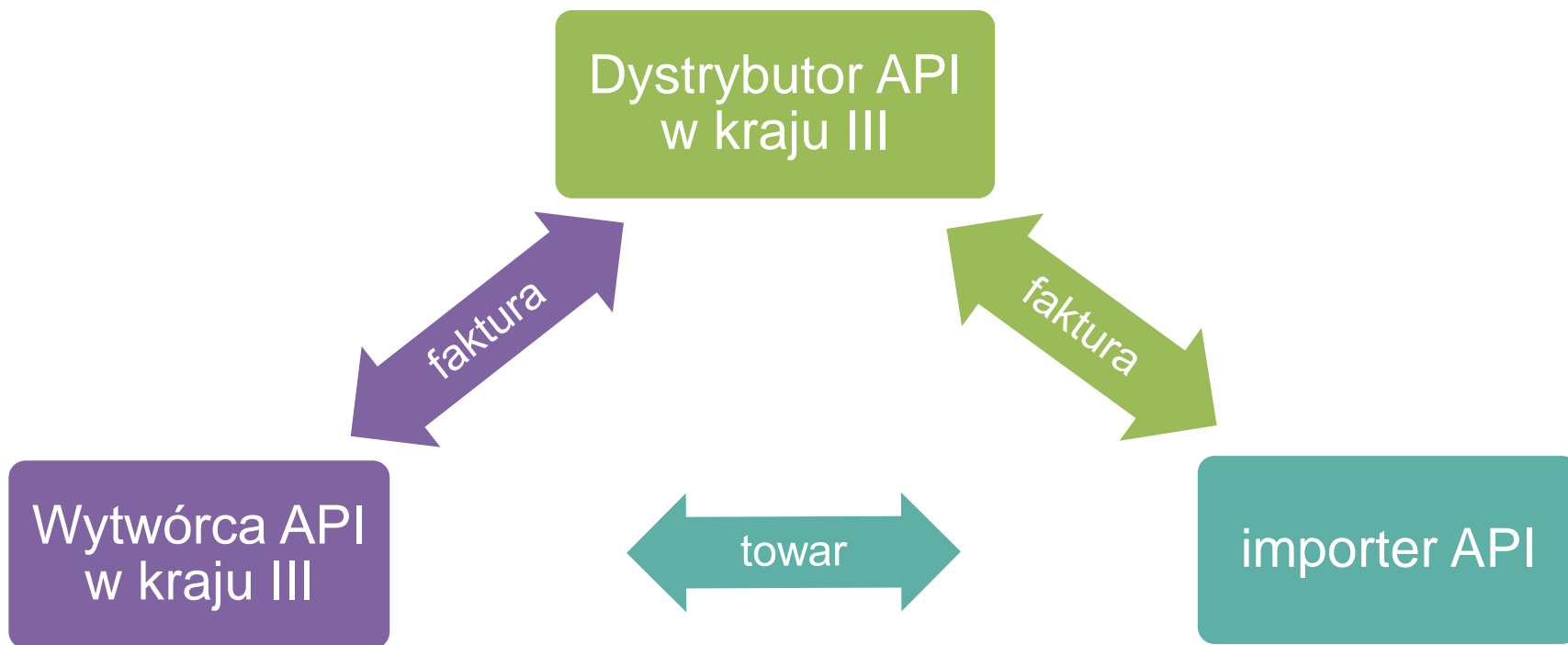
- ✓ **Dystrybucja substancji czynnych w obrębie grupy**
 - wpis do Rejestru

- ✓ **Import substancji czynnych na eksport**
 - wpis do Rejestru
 - w przypadku braku fizycznego importu (tranzyt przez Polskę) – tylko fakturowanie –
– również wpis do Rejestru



Szczególne przypadki dystrybucji i importu API

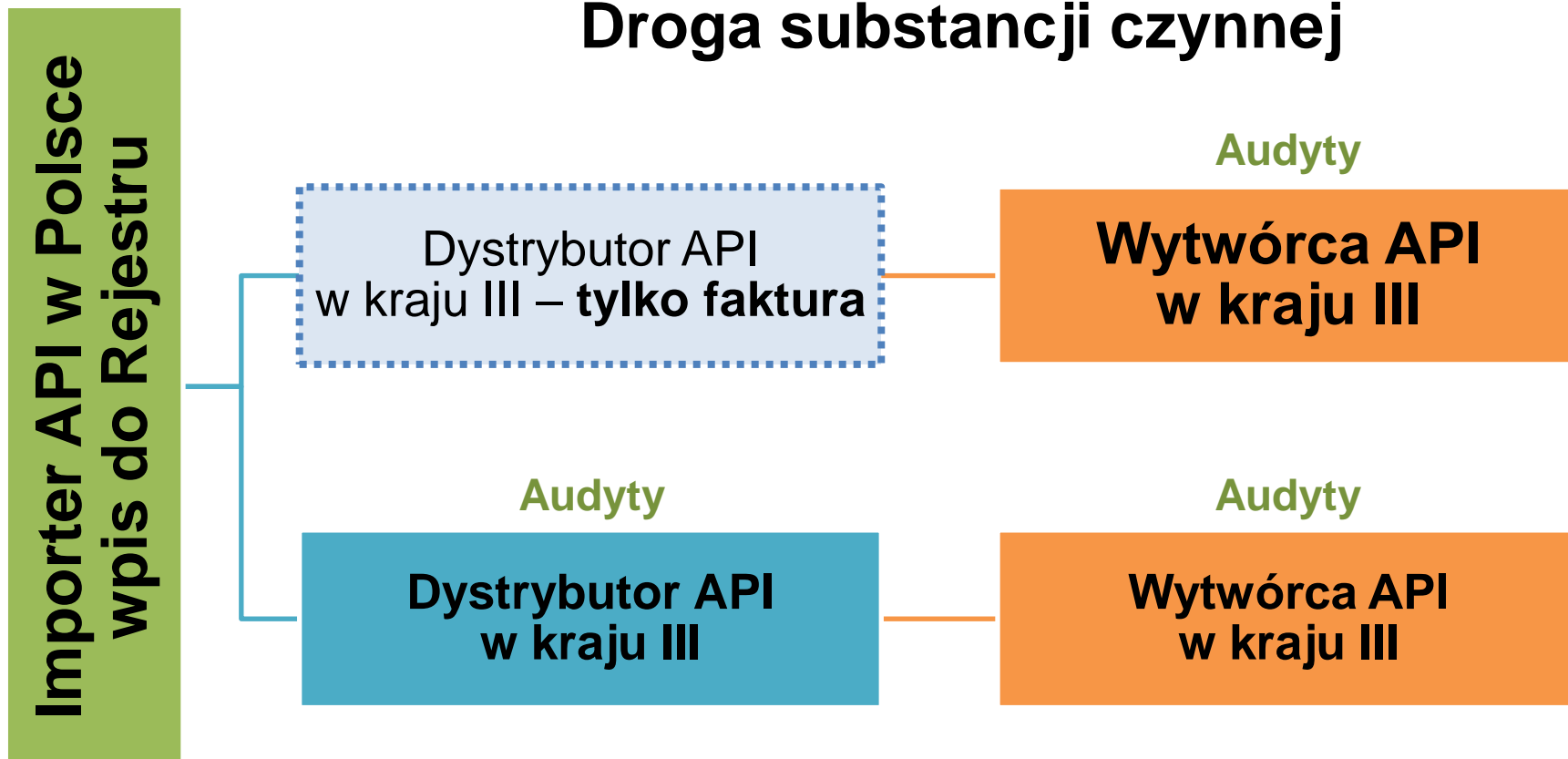
Droga API a faktura





Szczególne przypadki dystrybucji i importu API

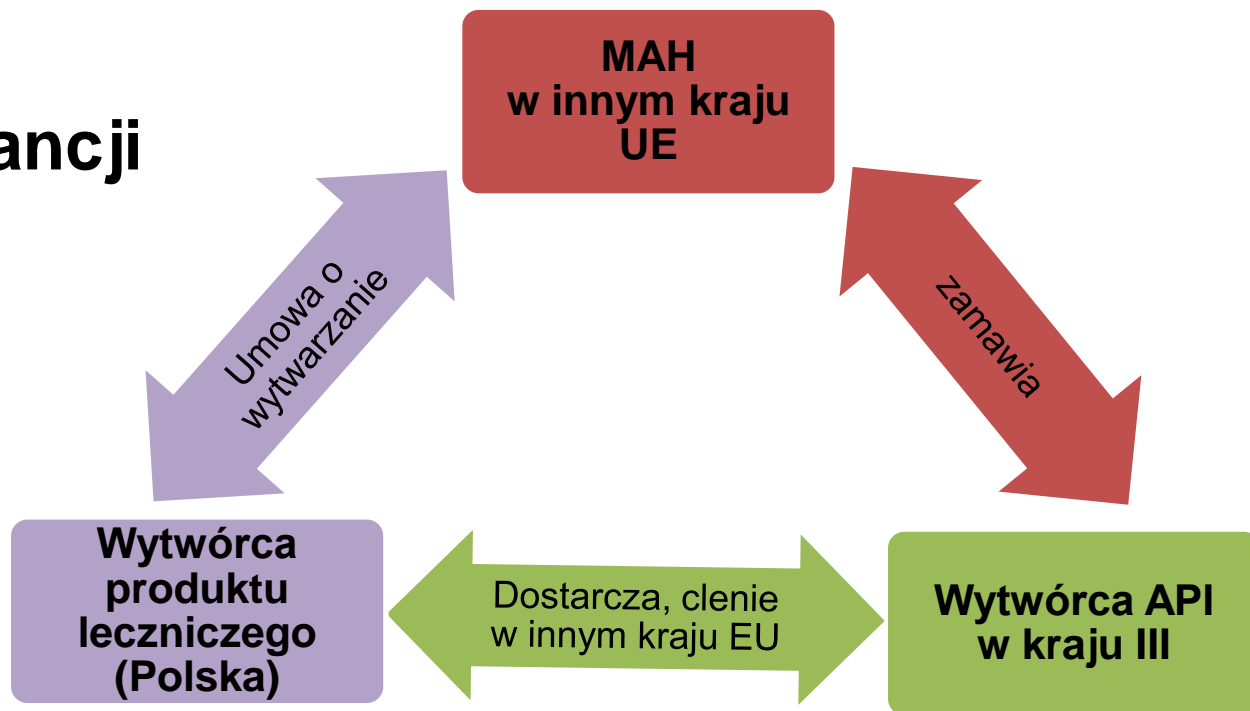
Droga substancji czynnej





Szczególne przypadki dystrybucji i importu API

Droga substancji czynnej



Wytwórca API w kraju III

Lot do kraju UE, cenie

Transport lądowy

Importer API
Polska pierwszy magazyn w UE



Wymagania dla wytwórców produktów leczniczych

5.28 Należy omówić i uzgodnić z dostawcami wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych ustalone przez wytwórcę produktu leczniczego. Odpowiednie zagadnienia dotyczące produkcji, badań i kontroli, w tym postępowanie podczas etykietowania, pakowania, wymagania dotyczące dystrybucji oraz procedury reklamacji, wycofania i odrzucania są udokumentowane w postaci **formalnej umowy jakościowej lub specyfikacji**.

Specyfikacja \neq Specyfikacja substancji czynnej

Formalna umowa
zawierająca
wszystkie
zagadnienia
wymienione w tym
punkcie

Specyfikacja
dokument (lub kilka
różnych dokumentów)
zawierający wszystkie
zagadnienia wymienione
w tym punkcie

„uzgodniony”
przed
przyjęciem
dostawy



Europejska Agencja Leków – Pytania i odpowiedzi ICH

EMA przyjęła Q&A wydany przez ICH

Q7 Implementation Working Group

ICH Q7 Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Question and Answers

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191492.pdf)



Warunki przechowywania i transportu API

Podczas magazynowania i transportu produktów leczniczych oraz substancji czynnych ustawodawca nakłada **obowiązek zapewnienia i monitorowania krytycznych warunków środowiskowych** (światło, wilgotność oraz temperatura), mających wpływ na jakość przechowywanych i transportowanych produktów, zgodnie z ich charakterystyką wynikającą z dokumentacji rejestracyjnej.



WYTYCZNE EUROPEJSKIEJ AGENCJI LEKÓW DOTYCZĄCE WARUNKÓW PRZECHOWYWANIA DLA:

A: PRODUKTÓW LECZNICZYCH

B: SUBSTANCJI CZYNNYCH

**COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP), CPMP/QWP/609/96/Rev 2,
London, 19 November 2007**



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące warunków przechowywania

Warunki przechowywania powinny zostać określone na podstawie testów stabilności końcowych produktów. Szczegóły dotyczące rekomendowanych warunków dla przedmiotowych testów zawarto w wytycznych CHMP/ICH i sprecyzowano je jako 25°C i 60% RH dla długoterminowych badań stabilności uzupełnionych przez badania przyspieszone lub pośrednie w oparciu o średnią temperaturę kinetyczną stref klimatycznych I i II odpowiadających strefie klimatycznej UE.

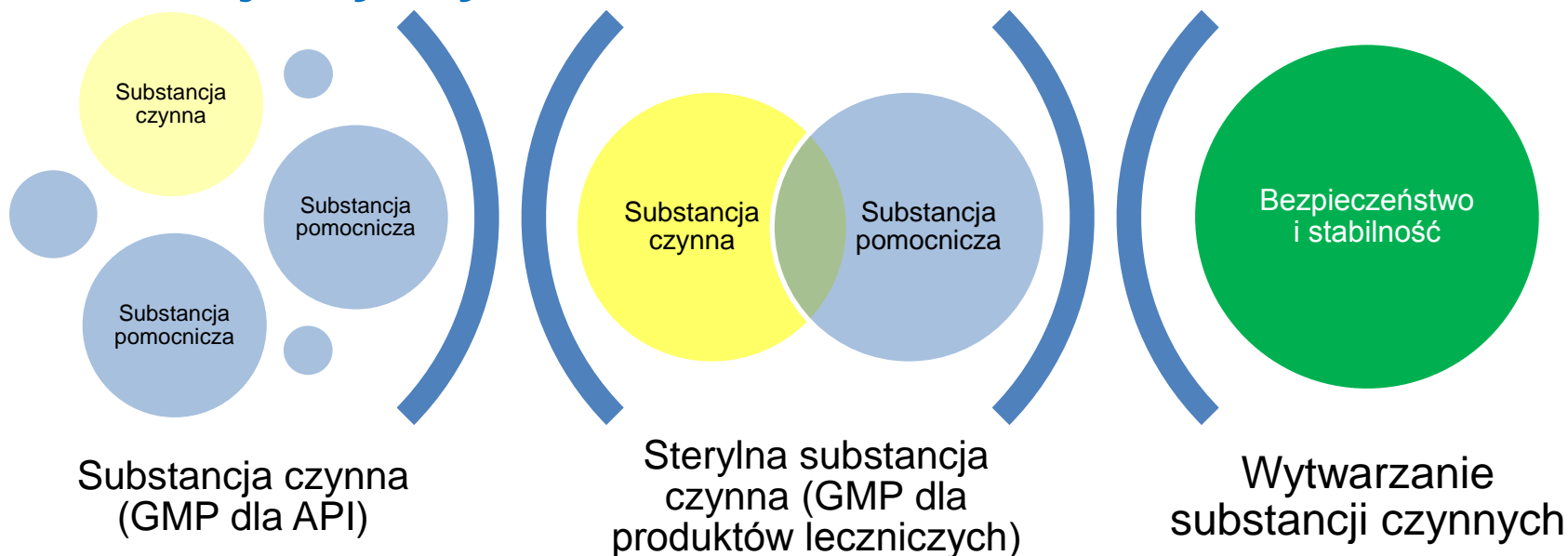


WYTYCZNE EUROPEJSKIEJ AGENCJI LEKÓW DOTYCZĄCE MIESZANIN SUBSTANCJI CZYNNYCH Z SUBSTANCJAMI POMOCNICZYMI „API MIX”

- ✓ COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)
- ✓ COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE (CVMP)
- ✓ EMA/CHMP/CVMP/QWP/152772/2016, 12 April 2016



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych



Substancja czynna



Substancja czynna
lub substancja
pomocnicza



I etap wytwarzania
produktu
leczniczego

Stabilność i bezpieczeństwo



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych

Czy istnieje różnica w interpretacji jeżeli Farmakopea Europejska opisuje mieszaninę substancji czynnej lub nie?

- ✓ Jeżeli mieszanina substancji czynnej z substancją pomocniczą jest opisana w Farmakopei to jest ona definiowana jako API mix i podlega wymaganiom dla substancji czynnej.
- ✓ W przeciwnym wypadku należy uzasadnić otrzymywanie danej mieszaniny na podstawie przeprowadzonych badań związanych z jej stabilnością oraz względami bezpieczeństwa.



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych

Czy stwierdzenie w monografii „Odpowiedni antyutleniacz może być dodany” można uznać za uzasadnienie użycia terminu mieszaniny substancji czynnej?

- ✓ Powyższe stwierdzenie można uznać za wystarczające i pozwalające zastosować termin „API mix”, ale należy przedstawić wyjaśnienie dotyczące rodzaju i ilości dodanego antyutleniacza w oparciu o przeprowadzone badania.
- ✓ Szczególną uwagę należy zwrócić w przypadku różnych źródeł pochodzenia substancji czynnej, co może skutkować innym składem w produkcie leczniczym.



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych

Jakie badania należy przeprowadzić, aby uzasadnić użycie „API mix”?

- ✓ We wszystkich przypadkach należy uzasadnić rodzaj oraz ilości użytej substancji pomocniczej.
- ✓ Uzasadnienie związane ze stabilnością dotyczy zarówno stabilności chemicznej jak i fizycznej.
- ✓ Dokumentacja powinna zawierać porównanie testów stabilności dla substancji czynnej oraz mieszaniny substancji czynnej z substancją pomocniczą prowadzonych w warunkach testów długoterminowych do 6 miesięcy. Wyniki testów powinny w sposób jednoznaczny wykazać poprawę stabilności w przypadku „API mix” w porównaniu do substancji czynnej bez dodatku substancji pomocniczej.



Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące mieszanin substancji czynnych

Jakie badania należy przeprowadzić, aby uzasadnić użycie „API mix”? c.d.

- ✓ W przypadku substancji czynnych wybuchowych dodatek substancji dezaktywujących jest w pełni uzasadniony i wymaga odpowiedniego oświadczenia.
- ✓ Dodawanie do substancji czynnych substancji pomocniczych np. w celu ułatwienia procesu wytwarzania formy produktu leczniczego lub obniżenia aktywności bardzo aktywnych związków rozpatruje się jako pierwszy etap wytwarzania produktu leczniczego.



Dziękuję za uwagę