

RUHSATA DEĞİŞİKLİK BAŞVURUSUNDA STABİLİTE TESTİ KILAVUZU

İÇİNDEKİLER

Önsöz	2
Amaç	2
Kapsam	2
1. TİP I DEĞİŞİKLİKLER	3
2. TİP II DEĞİŞİKLİKLER	3
2.1 Etkin Maddenin Üretim Prosesindeki Değişiklik	3
2.2 Bitmiş ürünün bileşimindeki değişiklik	4
2.3 Bitmiş ürünün primer ambalajındaki değişiklik	4
3. TAAHHÜT EDİLEN SERİLER	4
EK I	5
EK II	5

RUHSATA DEĞİŞİKLİK BAŞVURUSUNDA STABİLİTE TESTİ KILAVUZU

Önsöz

Sunulan bu kılavuz, onaylanmış bir Ruhsata yapılacak varyasyonlara ait stabilite testi gerekliliklerini açıklamaktadır.

Kılavuz, etkin maddeler ve/veya bitmiş ürünlerdeki varyasyonlar için gerekli olan stabilite verilerine örnek teşkil etmeyi amaçlamaktadır. Alternatif yaklaşımların kullanılabilmesine dair bilimsel gerekçelerin mevcut olduğu hallerde, kılavuzu izlemek her zaman gerekli değildir.

Kılavuz, stabilite testinin gereklilikleri hakkında genel bir bilgi sağlamakla birlikte, değerlendirilmekte olan maddenin özellikleri ve özel bilimsel durumları için gereken birçok çeşitli pratik durumu kapsayacak şekilde yeterli bir esneklik de bırakmaktadır.

Bitmiş ürüne ilişkin stabilite verilerinin sunulmasını gerektiren varyasyonlar durumunda, taahhüt edilen seriler de dahil olmak üzere, gerekli stabilite çalışmaları her zaman ürünün onaylanmış raf ömrüne kadar sürdürülmelidir. Ürünün saklanması esnasında ürünün stabilitesi ile ilgili herhangi bir problem oluşursa, bu durum Bakanlığa derhal bildirilmelidir, ör: spesifikasyonlar dışında olma veya spesifikasyonların dışında olma potansiyeli durumları.

Bu kılavuz, kimyasal etkin maddelere ve ilgili bitmiş ürünlere uygulanmakta olup; radyofarmasötiklere, biyolojik maddelere ve biyoteknoloji ile üretilmiş ürünlere uygulanmamaktadır.

Amaç

Bu kılavuzun amacı; varyasyonlar durumunda sunulması zorunlu olan stabilite verilerinin ana hatlarını belirlemektir.

Kapsam

Etkin maddelerin ve bitmiş ürünlerin varyasyonları çok çeşitli değişiklikleri ihtiva etmektedir.

Bu kılavuz, tip I değişiklikler için gerekli stabilite testi hakkında genel bir rehberlik sağlamaktadır. Ayrıca, aşağıda verilmiş olan ve çok yaygın olarak rastlanılan tip II varyasyonlar durumunda da etkin maddeler ve/veya bitmiş ürünler için istenilen gerekli bilgileri de açıklamaktadır:

1. Etkin maddenin üretim prosesinde değişiklik;
2. Bitmiş ürünün bileşiminde değişiklik;
3. Bitmiş ürünün primer ambalajında değişiklik.

Varyasyonlar ve değişiklikler için stabilite çalışmalarının kapsamı ve tasarımı, etkin maddeler ve bitmiş ürünler üzerinden elde edilen deneyime ve bilgi birikimine dayandırılmaktadır.

Mevcut bilgiler şu örneklerdeki gibi dikkate alınmalıdır:

- a) Etkin maddeler için:
 - stres testi sonuçlarını içeren stabilite profili;
 - destekleyici veriler;
 - hızlandırılmış ve uzun süreli testin birincil verileri.

- b) Bitmiş ürünler için:
- destekleyici veriler;
 - hızlandırılmış ve uzun süreli testin birincil verileri.

Her türlü varyasyon durumunda, başvuru sahibi söz konusu değişikliğin etkin maddelerin ve/veya Bitmiş ürünlerin kalite özellikleri üzerinde ve dolayısıyla bunların stabiliteyi üzerinde herhangi bir etki yaratıp yaratmayacağını araştırmak zorundadır.

Stabilite verileri gerekli olduğunda, bu kılavuzda tanımlanan test koşullarının seçiminde sırasıyla: Yeni İlaç Maddelerinin ve Ürünlerinin Stabilite Testine ilişkin CHMP/ICH Kılavuzuna, Mevcut Etkin Maddelerin ve İlgili Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testine ilişkin CHMP/QWP Kılavuzuna, Yeni Veteriner Etkin Maddelerin ve Tıbbi Ürünlerin Stabilite Testine ilişkin CVMP/VICH Kılavuzuna ve Mevcut Etkin Maddelerin ve İlgili Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testine ilişkin CVMP/QWP Yönerme Kılavuzuna gönderme yapılmalıdır. Uygun olduğu hallerde, Etkin Maddelerin ve Tıbbi Ürünlerin Stabilite Testi için Bloklama ve Matriksini Oluşturma Planlarına ilişkin CHMP/ICH Kılavuzunda tanımlandığı şekilde, bloklama ve matriksini oluşturma koşulları ilgili ürünlerde uygulanabilir.

1. TİP I DEĞİŞİKLİKLER

Eğer ruhsata yapılacak bir değişiklik Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik’ te Tip I değişikliklerle ilgili tanımlanan koşulları karşılıyorsa ve eğer stabilite verileri gerekliyse, değişiklikle birlikte sunulacak olan minimum veri seti Tip IA ve Tip IB Bildirilerine ait Dosya Gerekliliklerine ilişkin Kılavuzda tanımlanmaktadır. Yukarıdaki kılavuzda tanımlandığı şekildeki gerekli görülen zaman dilimini kapsayan, hızlandırılmış ve uzun süreli test koşullarının kullanıldığı çalışmalara ait sonuçlar, değişikliğin stabilite profilini olumsuz yönde etkilemediğini garanti altına almak için değişikliğe uğramamış etkin madde/bitmiş ürün üzerinde yapılmış çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmalıdır. Yani etkin madde/bitmiş ürünün spesifikasyon limitlerinin önerilen tekrar test süresinin/raf ömrünün sonunda da hala karşılandığını garanti altına almak için yapılmalıdır. Karşılaştırma verileri, değişmemiş ürün için daha önceki çalışmalardan da elde edilmiş olabilir ve stabilite testi yapılan söz konusu değişmiş ürünün araştırma verileri ile eş zamanlı toplanmasına gerek yoktur.

2. TİP II DEĞİŞİKLİKLER

Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik Tip II değişikliği küçük bir değişiklik olarak veya ruhsatın uzatımı olarak addedilemeyecek bir değişiklik şeklinde tanımlanmaktadır. Yukarıdaki yönetmelikte yer alan Ek I veya Ek II’de listelenmemiş olan bütün varyasyonlar Tip II değişiklik olarak sınıflandırılmaktadır. Buna ilave olarak, Ek I’de listelenmiş olan ve Ek’te ortaya konulan koşulları karşılamayan tüm varyasyonlar, bu bir opsiyon şartı olarak koşulmadıkça ve tanımlanan koşullar karşılanmadıkça, Tip IB değişikliği haline gelmez, ancak Tip II değişikliği haline gelir.

2.1. Etkin Maddenin Üretim Prosesindeki Değişiklik

Etkin maddenin üretim prosesinde değişiklik yapılması halinde, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir olarak değerlendirilebilir:

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri (ör. fiziksel özellikleri, safsızlık profili) stabiliteyi etkileyecek şekilde değiştirilmişse, değişiklik öncesi ve sonrasında hızlandırılmış ve uzun süreli test koşullarında elde edilmiş karşılaştırmalı stabilite verileri gerekli olmaktadır:

- stabil olarak bilinen etkin maddeler için: en azından pilot ölçekteki bir seri üzerinde üç ay (stabil etkin maddenin tanımlaması için Ek I'e bakınız).
- stabil olmayan etkin maddeler için: en azından pilot ölçekteki üç seri üzerinde altı ay.

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilmişse, en azından pilot ölçekteki iki seri üzerinde üç aylık hızlandırılmış ve uzun süreli test koşullarında bitmiş ürün için ilave stabilite verileri gerekli olabilir.

2.2. Bitmiş ürünün bileşiminde değişiklik

Bitmiş ürünün bileşiminde değişiklik yapılması halinde, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir olarak değerlendirilecektir:

Konvansiyonel dozaj formları için (ör. Konvansiyonel salım yapan katı dozaj formu, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olarak bilindiği hallerde, karşılaştırmalı stabilite verilerinin iki pilot ölçek serisi üzerinde 6 ay boyunca, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında yapılmış çalışmalara ait olması gerekir.

Kritik dozaj formları için (ör. uzatılmış salım formu) veya etkin maddenin stabil olmadığı hallerde, karşılaştırmalı stabilite verilerinin üç pilot ölçek serisi üzerinde 6 ay boyunca, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında yapılmış çalışmalara ait olması gerekir.

2.3. Bitmiş ürünün primer ambalajındaki değişiklik

Bitmiş ürünün primer ambalajında bir değişiklik yapılması durumunda, aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir olarak değerlendirilecektir:

Başlıca, yarı katı veya sıvı dozaj formlarında ambalajın nispeten az koruyucu olması veya etkileşim riskinin ortaya çıkması durumunda, bitmiş ürüne ait üç pilot ölçekli seri üzerinde 6 aylık hızlandırılmış ve uzun süreli test koşullarında elde edilmiş karşılaştırmalı stabilite verileri gereklidir.

3. TAAHHÜT EDİLEN SERİLER

Bitmiş ürün için stabilite verilerinin sunulmasını gerektiren tüm Tip IB varyasyonlar için, taahhüt edilen seriler üzerinde uygun takip çalışmaları yapılmalıdır.

Bitmiş üründe stabilite verilerini gerektiren tüm Tip II varyasyonlar için, daha önce varyasyon başvurusunun bir parçası olarak sunulmamış ise, onaylanmış varyasyona uygun olarak üretilmiş en az üretim ölçekli ilk seriye ait, yukarıda tanımlanmış olan test protokolü kullanılarak yapılmış uzun süreli stabilite çalışmaları sunulmalıdır. Stabilite çalışmaları, raf ömrü boyunca sürdürülmelidir. Bu stabilite çalışmalarının sonuçları talep edildiğinde sunulmalı ve stabilite çalışmalarında herhangi bir problemin ortaya çıkması durumunda Bakanlık bilgilendirilmelidir.

EK I

Etkin madde eğer, sırasıyla; 25 °C/%60 bağıl nemde (RH) ve 30 °C/%60 veya %65 RH (2 yıl) ve 40 °C/%75 RH (6 ay) saklandığında başlangıçtaki spesifikasyonlarını koruyorsa stabil olarak değerlendirilir.

EK II

Sırasıyla; 25 °C/%60 RH veya 30 °C/%60 veya %65 RH uzun süreli ve 40 °C/%75 RH hızlandırılmış test şartlarında; yarı geçirgen kaplardaki sulu ürünlerle ilgili olarak da Etkin Maddelerin ve İlgili Bitmiş Ürünlerin Stabilitate Testine ilişkin CHMP ve CVMP kılavuzlarında tanımlanan ilgili saklama koşullarında etkin madde/bitmiş ürünün stabilitesi üzerinde hiçbir olumsuz etkinin oluşmadığı sunulmuş olan başlangıç verileri ile karşılaştırılarak gösterilirse, başlangıçta onaylanmış olan tekrar test süresi/raf ömrü orijinal haliyle korunur. Bununla beraber, veriler ürünün stabilitesinde olumsuz bir değişiklik olduğunu gösterirse, ürün için yeni bir raf ömrü tayin edilmesi zorunludur. Durum bazında verilen kararlara dayanarak, verilerin uyarlanması (ekstrapolasyonu) yapılabilir.

Eğer gerçek süreli veriler, hızlandırılmış ya da ara-saklama koşulları altında yapılan çalışmalardan elde edilmiş sonuçlarla desteklenirse, ürünün tekrar test süresi/raf ömrü gerçek süreli çalışmaların bitiş sürelerinin ilerisine uzatılabilir. Normal olarak, gerçek süreli çalışmaların uzunluğunun iki kez uzatılması kabul edilebilir. Bununla birlikte, uyarlama ile gerekçelendirilen maksimum raf ömrü üç yılı aşamaz. Stabilitate üzerinde olumsuz etki gösteren etkin madde veya bitmiş ürünlerdeki bir değişikliği izleyen kabul edilebilir uyarlanabilme derecesi; büyük ölçüde zamana, gözlemlenen verilerin değişkenliğine, önerilen saklama koşullarına ve yürütülen istatistiksel analizlerin kapsamına bağlıdır. Bu her zaman, durum bazında verilen bir karardır. Stabilitate verilerinin istatistiksel değerlendirmesi hakkındaki daha ayrıntılı bilgiler için lütfen Stabilitate Verilerinin Değerlendirilmesine ilişkin CHMP/ICH Kılavuz Notuna (The CHMP/ICH Note for Guidance on Evaluation on Statistical Evaluation of Stability Data) başvurunuz; benzer ilkeler aynı zamanda veteriner tıbbi ürünlerine de uygulanmaktadır.