

# **Implementácia referralov a Core data sheet**

**PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.**

**Štátny ústav pre kontrolu liečiv**

- **Všeobecné informácie – ako implementovať**
- **Praktické ukážky**

# Referral

- Procedúra, ktorá sa iniciuje pri riešení otázok týkajúcich sa bezpečnosti alebo pomeru prínos/riziko pri liečive alebo skupine liečiv
- Iniciuje EK, ktorýkoľvek MS alebo MAH
- Po vydaní rozhodnutia EK - implementácia

## Dokument CMDh (september 2014)

- Ako implementovať závery referrálov, ak má byť schválená registrácia alebo zmenené rozhodnutie o registrácii.
- dokument je ako doplnok k Chapter 3 NtA

CMDH

[ABOUT CMDH](#)

[STATISTICS](#)

[AGENDAS AND  
MINUTES](#)

[PRESS RELEASES](#)

**[PROCEDURAL  
GUIDANCE](#)**

[GENERAL INFO](#)

[APPLICATION FOR MA](#)

[ESUBMISSIONS](#)

[GENERICS](#)

[APPLICANT'S  
RESPONSES](#)

[RENEWAL](#)

[VARIATION](#)

[USR](#)

[ART 61.3 PROCEDURE](#)

[CONSULTATION WITH  
TARGET PATIENT  
GROUPS](#)

**[POST REFERRAL  
PHASE](#)**

[CMDH-REFERRALS](#)

[PRODUCT  
INFORMATION](#)

[ADVICE FROM CMDH](#)



## POST REFERRAL PHASE

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader**  
([click here to download](#))

- **CMDh Recommendation for implementation of Commission Decisions or CMDh agreements following Union referral procedures where the marketing authorisation is maintained or varied** (September 2014)



# Typy referralov

- Čl. 29 (4) smernice 2001/83/EC ('MRP a DCP Referral');
- Čl. 30 smernice 2001/83/EC ('Harmonisation Referral');
- Čl. 31 smernice 2001/83/EC ('Union Interest Referral');
- Čl. 107i smernice 2001/83/EC zmenené smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/84/EÚ (Urgent Union Procedure);
- Čl. 13 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008

Vyvolanie referrálu



odborné posúdenie CHMP/PRAC



RN EK/CMDh dohoda



implementácia všetkými MS  
a žiadateľmi/MAH

Art. 29 (4)	Referral je iniciovaný, ak existujú nezhody medzi MS týkajúce sa MRP/DCP <b>registrácie</b> lieku na základe možného závažného rizika pre verejné zdravie (PSRPH).
Art. 13	Referral je iniciovaný pre lieky registrované MRP/DCP, ak sa nedosiahne dohoda medzi MS pri <b>zmene typu II</b>

- po uverejnení RN EK a po prijatí prekladov má MS udeliť/zmeniť rozhodnutie o registrácií do 30 dní
- Ak MS udelili rozhodnutia po CMDh referále, PI musia byť harmonizované podľa RN EK.
- Ak sa referral týka RUP – MAH musí podať žiadosť o zmenu podľa klasifikačného guidelineu vo všetkých CMS
- **Životný cyklus** sa riadi zvyčajnými požiadavkami pre MRP lieky



Art. 30

Tento typ referralu sa začne, ak jednotlivé MS schválili v priebehu rokov rozdielne rozhodnutia pre niektoré lieky (rôzne I, KI, D...) a je potrebná v rámci EU **harmonizácia**

- národne registrované lieky, ktoré sú zahrnuté v referále sa po ukončení referálu presunú pod MRP, aby sa zachovala harmonizácia.
- RMS sa určuje po skončení referálu ale ešte pred vydaním RN EK.
- RMS si má vybrať MAH. RMS ma informovať o procedurálnom čísle a ďalších krokoch.
- Povinnosť MS implementovať RN EK do 30 dní zmenou rozhodnutia
- Povinnosť MAH podať žiadosť podľa klasifikačného guidelineu.
- MAH sa odporúča podať žiadosť o zmenu do 10 dní po uverejnení RN EK
- **Životný cyklus** sa riadi zvyčajnými požiadavkami pre MRP lieky

- Pre lieky, ktoré nie sú zahrnuté v referále, ale sa ich výsledok referralu týka (obsahujú rovnaké liečivo)  
povinnosť MAH podať zmenu typu **IB/C.I.1.b** do 90 dní  
(ak nie sú podané iné dodatočné údaje)
- Ak sa harmonizuje aj Modul 3,  
povinnosť MAH podať skupinovú zmenu typu C.I.1.a a B.V.b.1.a do 90 dní

Q/A on variations: <http://www.hma.eu/20.html>:

For harmonisation only of the product information a single variation of type IAIN C.I.1.a has to be submitted. If during the Article 30 or 31(1) procedure not only the product information, but also Module 3 has been harmonised, a grouped application of type IAIN has to be submitted consisting of applications according to C.I.1.a and B.V.b.1.a.

nometazon furoát (01/2015)

felodipín (12/2014) – 10 registračných čísel

quetiapín (8/2014) – **82** registračných čísel

Art. 31	Referral je iniciovaný, ak existujú obavy o kvalite, účinnosti alebo bezpečnosti pre lieky alebo skupinu liekov
Art. 107i	Referral je iniciovaný ak treba <b>rýchlo</b> konať kvôli <b>bezpečnosti</b> . Platnosť povolenia na uvedenie na trh sa môže pozastaviť, zrušiť alebo je potrebné povolenie zmeniť (zrušenie indikácie, zníženie dávky, nová kontraindikácia)

- Ak je potrebná harmonizácia PI pre špecifický liek, všetky registrácie spadajúce pod referral prejdú pod MRP.
- RMS sa určuje po skončení referálu ale ešte pred RN EK.
- Povinnosť MS implementovať RN EK do 30 dní zmenou rozhodnutia a implementovať harmonizované PI (či už po RN EK alebo CMDh dohody).
- MAH sa odporúča podať žiadosť o zmenu do 10 dní po uverejnení RN EK alebo podľa implementačného plánu priloženého v CMDh stanovisku po CMDh dohode.

- Implementácia podmienok v RN EK/CMDh dohody (napr. RMP) – podanie pomocou oddelených žiadostí podľa klasifikačného guidelineu

- Ak sa dá, MAH môže použiť WS

- **Životný cyklus**

Zmeny tykajúce sa harmonizovaných častí SmPC sa majú spracovať koordinovane, kde sú zahrnutí všetci MAH a RMS s cieľom zachovať harmonizáciu

107i – HES (12/2013), flupirtin (9/2013),  
cyproteron acetát/etinylestradiol (7/2013), tetrazepam  
(5/12013)

31 – hydroxyzin (3/2015), valproát (11/2014), levonorgestrel  
(9/2014), diclofenac (9/2013)



## **CCDS - Company core data sheet**

Dokument pripravený držiteľom registrácie obsahujúci bezpečnostné informácie, informácie týkajúce sa indikácií, dávkovania, farmakológie a iné informácie týkajúce sa lieku (referrals; Core safety profiles (CSP) po hodnotení PSUR; referenčný liek; CMDh, PRAC odporúčania; Art. 45 a 46 pediatrický worksharing...)

## **CCSI – Company core safety information**

Všetky relevantné bezpečnostné informácie obsiahnuté v CCDS

Zmeny typu: C.I.3

C.I.4

C.I.13



Počet **prijatých** textových zmien mesačne

(PRE, Z1A, Z1B, ZME, ZP)

cca **280**

Počet **vybavených** textových zmien mesačne

(PRE, Z1A, Z1B, ZME, ZP)

cca **250**

kvalita dodanej dokumentácie (CCDS, CSP)

rešpektovanie záverov referralov

kvalita textov (SmPC, PIL)

sú predpokladom pre bezproblémové a rýchle  
ukončenie podanej zmeny

**Všetko sa začína žiadosťou  
a „scope“ podanej zmeny**

# Časté chýbanie referencií na základe ktorých dochádza k zmene CCDS

pridanie/odstránenie (?, !) dávkovania, KI, zmena, interakcie, NÚ...

V scope podanej zmeny uvedené:

Zmena sa týka časti 4.3 a 4.4. ostatné zmeny sú len formálne úpravy

V časti 4.2. zmena dávkovania z 12 mesiacov na 6 mesiacov

V dávkovaní uvedená neschválená indikácia



CCDS pre viaceré liekové formy a viaceré indikácie (tbl., inj.)

V SR registrovaná len tbl. forma s jednou indikáciou

V dodanom SmPC implementovaná indikácia z inj. formy – dávkovanie pri predstavovalo podanie 150 tabliet pacientke

Dávkovanie (časť 4.2.) neseďí s časťou 4.1.

- V dávkovaní sa objaví indikácia, ktorá nie je schválená
- schválené sú 4 indikácie a v dávkovaní nie je konkretizované dávkovanie pre jednotlivé indikácie

Zmeny z SmPC nie sú premietnuté v PIL (v PIL viac indikácií ako v SmPC)

**ŠÚKL**

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

**Ďakujem za pozornosť!**

**ŠÚKL**

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Otázky?

[zuzana.batova@sukl.sk](mailto:zuzana.batova@sukl.sk)