

**UCHWAŁA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH  
NR 3/2023/01 Z DNIA 2 CZERWCA 2023 ROKU**

Na podstawie § 8 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2011 r. w sprawie Komisji działających przy Prezesie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 159, poz. 953), Komisja ds. Produktów Leczniczych postanawia, co następuje.

**§1**

Po przeanalizowaniu przedstawionej przez podmiot, w procesie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE] dokumentacji jakościowej należy stwierdzić, iż brak udokumentowania badań rozwojowych nad rutynową metodą uwalniania *in-vitro*, wymaganego w dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego.

**§2**

W głosowaniu brało udział 5 członków Komisji.  
Uchwała została przyjęta jednogłośnie.

**§3**

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

**UZASADNIENIE**

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z zaleceniami CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, istnieją ściśle określone zasady doboru limitu wartości Q oraz czasu w specyfikacji produktu leczniczego na podstawie profili uwalniania. Brak takich profili otrzymanych w warunkach QC uniemożliwia ocenę, czy wymagania wytycznej zostały spełnione, jak również to, że serie produktu leczniczego zwalniane na rynek pozostaną biorównoważne z produktem referencyjnym. Ma to istotne znaczenie pod względem bezpieczeństwa dla pacjenta.

Wnioskodawca nie wykonał [REDAKTOWANE]. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zgodnie z zaleceniami 'Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action'. Nie jest jasne, czy dobrane warunki zapewniają dyskryminujący charakter metody, który pozwoli odróżnić serie z błędami

w formulacji, które wpływają na profil uwalniania substancji czynnej. Tym samym wnioskodawca nie uzasadnił [REDACTED]

Dwa główne braki dotyczą braku danych czy limit został właściwie dobrany, ponieważ brak jest porównawczych profili uwalniania produkt leczniczy referencyjny a badany, w warunkach metody rutynowo stosowanej do kontroli, czyli w medium – wodzie oraz brak jest udokumentowanego dyskryminującego charakteru metody, która pozwala wykryć złe serie.

[REDACTED] to substancja bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie w szerokim spectrum pH i dobrze przenikająca przez błony jelit. Należy do klasy BCS I. Jeżeli substancja czynna bardzo dobrze się rozpuszcza, dodatkowo łatwo się wchłania, to kwestią ograniczającą stężenie substancji czynnej w osoczu będzie sama postać farmaceutyczna (twardość tabletki, skład substancji pomocniczych). W takim przypadku ograniczającym czynnikiem wchłaniania *in-vivo* będzie uwolnienie z postaci poprzedzone rozpadem tabletki, a zatem formuacja produktu leczniczego, skład jakościowy i ilościowy substancji pomocniczych determinujących rozpad tabletki oraz ich określone atrybuty jakościowe, a także parametry procesu wytwarzania, np. siła kompresji tabletki czy jej twardość.

Jeżeli nie zostało wykazane, że w sposób właściwy będzie zapewniona jakość produktu leczniczego, a co za tym idzie właściwości *in-vivo*, to nie można wykluczyć, że produkt leczniczy będzie miał różną skuteczność ze względu na możliwość zwolnienia potencjalnie wadliwej serii. Biorąc pod uwagę specyfikę substancji czynnej, ta zmienna skuteczność może, ze względu na dynamikę API, być również zagrożeniem dla bezpieczeństwa, np. przedawkowania, ponieważ nie wiemy czy w danym momencie nie uwolni się więcej substancji czynnej, a najczęściej występujące działania niepożądane zależne są od dawki. Zatem brak udokumentowanych badań rozwojowych nad rutynową metodą uwalniania *in-vitro*, wymaganego w dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej, może mieć negatywny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. A wobec faktu, że w dokumentacji nie przedstawiono badania biorównoważności z produktem referencyjnym, okoliczność ta uniemożliwia odstąpienie od konieczności przedstawienia badań rozwojowych zgodnych z aktualnymi wytycznymi.

*Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych*  
*Dr. hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*