



საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა
და სოციალური დაცვის სამინისტრო

სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტო

MINISTRY OF LABOUR, HEALTH AND SOCIAL
AFFAIRS OF GEORGIA

State Regulation Agency for Medical Activities

№ 1014/08 - 722

„18“ „02“ 2011 წ.

საგანგებო სიტუაციების კოორდინაციისა და რეჟიმის
დეპარტამენტის უფროსს, ბატონ ზურაბ უტიაშვილს

ბატონო ზურაბ,

თქვენი მიმდინარე წლის 21 იანვრის № 01-16/10/354 წერილის პასუხად, რომელიც ეხებოდა სამინისტროს ბალანსზე რიცხული ანტივირუსული ფარმაცევტული პროდუქტის ტამიფლუს აქტიური სუბსტანციის ოსელტამივირის ფოსფატის დაუფასოებელი ფხვნილის ვარგისობის ვადებს, როგორც უკვე გეცნობათ წერილობით (რს-017/05-237; 25.01.11), სააგენტომ საკითხთან დაკავშირებით კითხვით მიმართა მწარმოებელი კომპანიის წარმომადგენლობას.

მიმდინარე წლის 14 თებერვალს სააგენტოში შემოვიდა ფარმაცევტული კომპანია „ჰოფმან-ლა როში“-ს საქართველოში წარმომადგენლობის წერილი და მონაცემები სამინისტროს ბალანსზე არსებული ოსელტამივირის ფოსფატის (სერიით BS06074845 და სერიით BS06121606) აქტიური სუბსტანციის ვარგისობის ვადებთან დაკავშირებით, რომელთა ქსეროასლები წერილს თან ერთვის. დანართი 10 ფურცელი.

პატივისცემით,

ფარმაცევტული საქმიანობის
სამსახურის უფროსი

თ. კვირკელია

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო	
№	4
" 21 "	02 2011 წ.
11	

სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო
რეგულირების სააგენტოს ფარმაცევტული
საქმიანობის სამსახურის უფროსს
ბ-ნ თამაზ კვირკველიას

14.02.2011

საგანი: ოსელტამივირის ფოსფატის აქტიური სუბსტანციის ვარგისობის ვადა

ბატონო თამაზ,

თქვენი ა.წ. 25 იანვრის წერილის (#017/35-238) პასუხად, სადაც გვეკითხებოდით საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს ბალანსზე არსებული ოსელტამივირის ფოსფატის (სერიები BS06074845 და BS06121606) ვარგისობის ვადის შესახებ, გაცნობებთ:

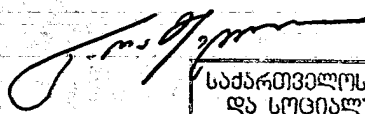
ოსელტამივირის ფოსფატის აქტიური სუბსტანციის ვარგისობის ვადა რეტესტირების შედეგად გახდა 8 წელი. აღნიშნულის დამადასტურებელი აქტიური სუბსტანციის სპეციფიკაციის და ანალიზის მეთოდები თან ერთვის წერილს. ოსელტამივირის ფოსფატის აქტიური სუბსტანციის ხელახალი ტესტირება ვარგისობის ვადის შესაფასებლად იგეგმება გამოშვებიდან 8 წლის შემდეგ.

შესაბამისად, აღნიშნული სერიები ვარგისია: BS06074845 – 07.2014-მდე, ხოლო BS06121606 – 10.2014-მდე.

გთხოვთ, მოგვმართოთ დამატებითი კითხვების შემთხვევაში.
პატივისცემით,

ჰოფმან-ლა როშის საქართველოს წარმომადგენლობა

გიორგი რამიშვილი
წარმომადგენლობის ხელმძღვანელი



საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტო
№ 2512 "14" 02 2011 წ.
ტელ: 181195/182202

ჰოფმან-ლა როშის
წარმომადგენლობა საქართველოში

საქართველო, თბილისი 0102
ხეთაგუროვის ქ. № 6

ფაქსი: 911570

ელ.ფოსტა: georgia.office@roche.com

Dear Affiliate,

As necessary, please replace this file with your local cover letter for your Health Authority.

Please retain the identical filename and pdf format

RATIONALE FOR CHANGE IN RETEST PERIOD OF THE DRUG SUBSTANCE OSELTAMIVIR PHOSPHATE

Introduction

As part of F. Hoffmann-La Roche Ltd commitment to guarantee a supply of Oseltamivir phosphate and assist the governments in their pandemic stockpiling of the drug substance, an extension on the retest period of the drug substance from the currently approved 60 months to 96 months is herewith proposed.

Stability Results

Long term stability studies on Oseltamivir phosphate demonstrate that the quality of the drug substance has remained unchanged after storage for 8 years at 25°C and 60% relative humidity. Detailed results of these 8 year stability studies are presented in the document STABILITY DATA – RESULTS. The proposed retest period is presented in the document STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS – STORAGE CONDITIONS AND RETEST PERIOD. Both of these documents are provided separately in this variation package.

Conclusion

The results of real time stability studies demonstrate that Oseltamivir phosphate maintains optimal stability for up to 96 months when stored at 25°C with 60% relative humidity. Based on these results, the extension of the currently approved retest period of 60 months to 96 months is considered justified.

Activity: TAMIFLU Drug Substance Ro-64-0796/002 T2009-097 i

Description: Other - Change in retest period for the drug substance - extension to 8 years

TABLE OF CONTENTS

CTD Section	Title	Folder	eCTD Filename	Doc Ref	Comments
1		m1/i			
1.0	Cover Letter	10-cover/l	i-cover-VAR.pdf		
1.1	Table of Content	11-toc	TOC.doc		
1.2	Application Form	12-application-form			
	Rationale for the Change		rationale.pdf	cmc_spt001509_v1.0	
3	Quality	m3			
3.2	Body of Data	32-body-data			
3.2.S	Drug Substance (<i>Oseltamivir phosphate</i>)	32s-drug-sub			
3.2.S.4	Control of Drug Substance (<i>Oseltamivir phosphate</i>)	32s4-contr-drug-sub			
3.2.S.4.1	Specifications (<i>Oseltamivir phosphate</i>)	32s41-spec	specifications.pdf	cmc009249_v1.0	
3.2.S.7	Stability (<i>Oseltamivir phosphate</i>)	32s7-stab			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions (<i>Oseltamivir phosphate</i>)		stability-summary.pdf		
	Storage Conditions and Retest Period			cmc020599_v1.0	
3.2.S.7.3	Stability Data (<i>Oseltamivir phosphate</i>)		stability-data.pdf		
	Results			cmc020594_v1.0	

SPECIFICATIONS FOR THE DRUG SUBSTANCE

Description

Appearance powder or powder with lumps
Colour white to off-white

Identity

Oseltamivir (Ro 64-0796) corresponds
Phosphate corresponds

Specific optical rotation, 589 nm
25°C, C = 1 % (m/V) in water
(anhydrous and solvent-free) -30.7° to -32.6°

Water max. 0.5 %

Residual solvents (GC)

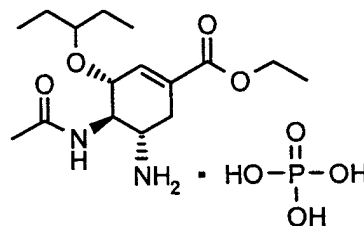
Acetone max. 0.1 %
Ethanol max. 0.1 %
n-Heptane max. 0.1 %
Methylene chloride max. 500 ppm¹

Heavy metals max. 20 ppm

Organic impurities

Ro 64-0802 max. 0.7 %
Ro 64-1637 max. 100 ppm
Tributylphosphine oxide max. 0.1 %
Other impurities each max. 0.1 %
total max. 0.5 %
Total of all impurities max. 1.0 %

Assay (HPLC) 97.5 – 101.5 %
(anhydrous and solvent-free)



Ro 64-0796/002
C₁₆H₂₈N₂O₄ 1:1 H₃PO₄ M_r = 410.408

¹ Methylene chloride is only tested for in reworked active substance

STABILITY DATA

RESULTS

1. INTRODUCTION

In order to support the increasing supply demand on Tamiflu, the stability of Oseltamivir phosphate beyond 5 years was evaluated. For this purpose, long term stability studies of up to eight years were performed on 3 production scale batches of the drug substance. The results are presented here.

2. BATCHES TESTED

An overview of three production scale batches of drug substance used for stability trials is given in Table 1.

Table 1 Batches of Oseltamivir phosphate used for stability tests

Batch (certificate) no.	Date of manufacture	Place of manufacture	Batch size	Date of release analysis
BS00082201 (07076111)	August 2000	Roche Basel	124 Kg	September 2000
BS00082206 (07076503)	August 2000	Roche Basel	165 Kg	September 2000
BS00082207 (07076504)	August 2000	Roche Basel	121 Kg	September 2000
Packing Material: Low Density Polyethylene (LDPE) Bags in Metal Drums without desiccant and without gassing				

TAMIFLU® (Oseltamivir Phosphate)
Drug Substance
Ro 64-0796/002



Date:
19.05.2009
Basel Server Time - dd.mm.yyyy

3. RESULTS OF TESTS

3.1 Chemical Data

Batch no. BS00082201

Storage conditions	Organic Impurities						Assay [%]
	Ro 64-0802 [%]	Ro 64-1637 [ppm]	Tributyl phosphine oxide [%]	Others, GC [%]	Others, HPLC [%]	Total of others [%] ¹	
Initial analysis	<0.05	<100	<0.05	each <0.05	each <0.05	0.20	100.1
96 months							
25°C/60% RH	0.05	<100	<0.05	each ≤0.05	each <0.05	0.00	100.1

Batch no. BS00082206

Storage conditions	Organic Impurities						Assay [%]
	Ro 64-0802 [%]	Ro 64-1637 [ppm]	Tributyl phosphine oxide [%]	Others, GC [%]	Others, HPLC [%]	Total of others [%] ¹	
Initial analysis	0.05	<100	<0.05	each <0.05	each <0.05	0.18	100.0
96 months							
25°C/60% RH	0.06	<100	<0.05	each ≤0.05	each <0.05	0.00	100.1

Batch no. BS00082207

Storage conditions	Organic Impurities						Assay [%]
	Ro 64-0802 [%]	Ro 64-1637 [ppm]	Tributyl phosphine oxide [%]	Others, GC [%]	Others, HPLC [%]	Total of others [%] ¹	
Initial analysis	<0.05	<100	<0.05	each <0.05	0.05%, 0.56	0.19	99.9
96 months							
25°C/60% RH	<0.05	<100	<0.05	each ≤0.05	each <0.05	0.00	100.0

¹ The reporting of the Total of others and consequently the resulting value for the Total of all Impurities changed from time of initial test to the test at 96 Months. The value given at 96 Months is in line with the reporting rules of ICH Q3AR first adopted in 2002.

TAMIFLU® (Oseltamivir Phosphate)
Drug Substance
Ro 64-0796/002



Date:
19.05.2009
Base64 Server Time - dd.mm.yyyy

3.2 Physical Data

Batch no. BS00082201

Storage conditions	Description		Specific content	Water Colour
	Appearance	rotation		
Initial analysis	powder with lumps	-31.9°	0.3%	white
96 month				
25°C/60% RH	powder	-32.0°	0.2%	white

Batch no. BS00082206

Storage conditions	Description		Specific content	Water rotation
	Appearance	Colour		
Initial analysis	powder with lumps	white	0.3%	31.7°
96 month				
25°C/60% RH	powder with lumps	white	0.2%	-31.9°

Batch no. BS00082201

Storage conditions	Description		Specific content	Water rotation
	Appearance	Colour		
Initial analysis	powder with lumps	white	0.3%	-31.9°
96 month				
25°C/60% RH	powder with lumps	white	0.2%	-32.0°

4. CONCLUSION

The presented results demonstrate that Oseltamivir phosphate maintains optimal stability for up to 96 months when stored at 25°C with 60% relative humidity.

STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS

STORAGE CONDITIONS AND RETEST PERIOD

1. RECOMMENDED STORAGE CONDITIONS

Based on the available stability test results no special storage requirements for oseltamivir phosphate are necessary.

2. RETEST DATE

96 months