

คุณลักษณะเฉพาะของยา (Drug Specification)
Levetiracetam 500 mg film coated tablet

1. ชื่อยา Levetiracetam 500 mg film coated tablet
2. คุณสมบัติทั่วไป
 - 2.1. รูปแบบ ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน
 - 2.2. ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยา Levetiracetam 500 mg
 - 2.3. ภาชนะบรรจุ บรรจุในบรรจุภัณฑ์ปิดแน่น (tight containers)
 - 2.4. ฉลากยา

กล่องยา: ระบุชื่อการค้า ชื่อสามัญทางยา ขนาดความแรง วันผลิต วันหมดอายุ เลขที่ผลิต เลขทะเบียนยาไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์ มีเอกสารกำกับยาบรรจุในกล่องยา

แผงยา: อย่างน้อยต้องระบุชื่อการค้า ชื่อสามัญทางยา ขนาดความแรง วันหมดอายุ เลขที่ผลิต
3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ active pharmaceutical ingredient specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรา ยา พ.ศ.2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ.2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1. Specification of Drug Product: Levetiracetam tablet USP 41

| ข้อ | Test items | Specifications |
|-----|---|---|
| 1 | Identification - Infrared absorption - HPLC | Complied with specification Complied with specification |
| 2 | Assay | 90.0 – 110.0 % |
| 3 | Dissolution - Test 1 or - Test 2 or - Test 3 | NLT 70% (Q) of the LA in 15 min NLT 80% (Q) of the LA in 15 min NLT 80% (Q) of the LA in 30 min |
| 4 | Uniformity of dosage units | Complied with specification |
| 5 | Organic Impurities - Levetiracetam acid - Any individual unspecified impurities | NMT 0.3% NMT 0.1% |

คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1. ลงชื่อ..... ประธานกรรมการ

(ผศ.พญ.กุลธิดา เมฆาวศิน)

2. ลงชื่อ..... กรรมการ

(ภญ.ภัสร์พร เทศไธสง)

3. ลงชื่อ..... กรรมการ

(ภก.วราวุธ อาบสุวรรณ)

| | |
|--------------------|----------|
| - Total impurities | NMT 0.6% |
|--------------------|----------|

หมายเหตุ: หากใช้ in-house specification จะต้องมีกรวิเคราะห์ตาม general requirements (tablet) ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.2. Specification of Drug Substance: Levetiracetam USP 41, BP 2013, Ph.Eur.7

| ข้อ | Test items | Specifications | |
|-----|---|-----------------------------|--|
| | | USP 41 | BP 2013/ Ph.Eur.7 |
| 1 | Appearance | - | White /almost white powder |
| 2 | Solubility | - | Very soluble in water, soluble in acetonitrile, practically insoluble in hexane. |
| 3 | Identification | | Test A, B or test B, C |
| | A. Specific optical rotation | - | -76 to -82 |
| | B. Infrared Absorption | Complied with specification | Complied with specification |
| | C. Enantiomeric purity | - | Complied with specification |
| | D. HPLC | Complied with specification | - |
| 4 | Assay | 98.0 – 102.0 % | 98.0-102.0% |
| 5 | Residue in Ignition/ Sulfated ash | NMT 0.1% | NMT 0.1% |
| 6 | Heavy Metals | - | NMT 10 ppm |
| 7 | Levetiracetam R-enantiomer (impurity D) | NMT 0.8% | NMT 0.8% |
| 8 | Limit of Levetiracetam Related Compound B | NMT 0.10% | - |
| 9 | Organic Impurities (USP) | | NMT 250 ppm |
| | - Pyridin-2-ol (BP: impurity C) | NMT 0.025% | - |
| | - Levetiracetam acid | NMT 0.3% | - |
| | - Levetiracetam related compound A | NMT 0.05% | - |
| | - Any individual unspecified impurity | NMT 0.05% | - |
| | - Total impurities | NMT 0.4% | - |
| 10 | Related substances (BP, Ph.Eur.) | | |
| | - Impurity A | - | NMT 0.3% |

คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1.ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ

(ผศ.พญ.กุลธิดา เมธาวศิน)

2.ลงชื่อ.....กรรมการ

(ภญ.ภัชรีพร เทศไธสง)

3.ลงชื่อ.....กรรมการ

(ภก.วรายุทธ ออบสุวรรณ)

| | | | |
|----|---------------------------------|----------|-----------|
| | - Impurity B | - | NMT 0.05% |
| | - Each unspecified impurities | - | NMT 0.05% |
| | - Sum of unspecified impurities | - | NMT 0.1% |
| | - Total impurities | - | NMT 0.4% |
| 11 | Water Determination | NMT 0.5% | NMT 0.5% |

หมายเหตุ: หากใช้ in-house specification จะต้องมีการวิเคราะห์ตามที่ได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

4. เอกสารที่ใช้ในการพิจารณา

เอกสารที่ใช้ในการพิจารณาคุณภาพยาให้เรียงลำดับเอกสารพร้อมระบุหมายเลขเอกสารตามลำดับ ดังต่อไปนี้

- 1) สำเนาเอกสารกำกับยา ภาษาไทย และ/หรือภาษาอังกฤษ ที่ได้ยื่นกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หมายเหตุ: ในกรณีที่มีใบยาต้นแบบจะต้องมีเอกสารแสดงข้อบ่งใช้ของยาที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่แสดงว่ายานั้นมีข้อบ่งใช้ชั่วคราวระวัง ข้อห้ามใช้เทียบเท่ากับยาต้นแบบในขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเท่ากัน และมีการระบุข้อความเตือนการใช้ยาไว้ในเอกสารกำกับยา
- 2) สำเนาเอกสารแสดงข้อความบ่งบอกของภาชนะบรรจุ(แผงยาและกล่องยา) ตามที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้
- 3) สำเนาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ท.ย.1 หรือ ย.1) - ครบทุกหน้า พร้อมรายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะของยาสำเร็จรูป และข้อกำหนดมาตรฐานของวิธีการวิเคราะห์ยา (Drug Product Specification and Analytical Procedures) ที่ขึ้นทะเบียนไว้โดยต้องอ้างอิงตำรับยาที่ประกาศกระทรวงสาธารณสุขรับรองหรือใหม่กว่าประกาศ

หมายเหตุ: กรณีที่อยู่ระหว่างขอเปลี่ยนแปลงแก้ไขวิธีวิเคราะห์และข้อกำหนดมาตรฐานให้สอดคล้องตามตำรายาที่ประกาศรับรองหรือตำรายาล่าสุดต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้แนบสำเนาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา (แบบ ท.ย. 9) หรือ สำเนาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.5) มาพร้อมกันด้วย โดยวันที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่เกิน 1 ปี นับถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นต้องได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว

- 4) สำเนาใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ทย.2 หรือ ทย.3 หรือ ทย.4 หรือ ย.2 แล้วแต่กรณี)
 - 4.1. กรณีที่ยาผลิตในประเทศไทย (ทย.2)
 - 4.2. กรณีที่ยานำเข้าเพื่อการแบ่งบรรจุในประเทศไทย (ทย.3)
 - 4.3. กรณีที่ยานำเข้าจากต่างประเทศ (ทย.4)

หมายเหตุ: กรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขผู้รับอนุญาตและสถานที่ผลิต ให้แนบสำเนาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา (แบบ ท.ย.9) หรือ สำเนาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาเกี่ยวกับผู้รับอนุญาตและสถานที่ผลิต (แบบ ย.4)

- 5) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา [Good Manufacturing Practices (GMP)] ในหมวดที่เกี่ยวข้องกับยาที่เสนอ (ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยยังอยู่ในช่วงเวลาการรับรอง) โดยต้องประกอบด้วย

คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1.ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ 2.ลงชื่อ.....กรรมการ 3.ลงชื่อ.....กรรมการ
(ผศ.พญ.กุลธิดา เมฆาวศิน) (ภญ.ภัชรีพร เทศโรสง) (ภก.วรายุทธ อापสุวรรณ)

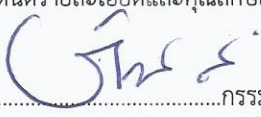
- 5.1. สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ(Certificate of GMP Drug Substance)
- 5.2. สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Certificate of GMP Drug Product)
- 6) มาตรฐานของข้อกำหนดคุณภาพวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug substance specification) และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product Specification)
- 6.1 สำเนามาตรฐานวัตถุดิบตัวยาสำคัญ(Drug substance specification) และมาตรฐานผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product Specification) โดยระบุตำรายา (Pharmacopoeia) ที่ใช้อ้างอิงการวิเคราะห์โดยมาตรฐานอย่างน้อยต้องเป็นไปตามข้อกำหนดและมาตรฐานของการวิเคราะห์ในตำรายาใดตำรายาหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ.2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ.2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)
- 6.2 สำเนาเอกสารฉบับที่ขึ้นทะเบียน 1 ชุด ของทั้งตัวยาสำคัญ (Drug substance) และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product)
- 6.3 กรณีที่วัตถุดิบตัวยาสำคัญ(Drug substance) หรือผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product) ไม่ปรากฏในตำรายา (Non-official pharmacopoeia) ต้องแสดงหลักฐานว่ายาามีมาตรฐานของการวิเคราะห์เป็นไปตามข้อหนึ่งข้อใดต่อไปนี้
- 6.3.1 มีข้อกำหนดและมาตรฐานของการวิเคราะห์ในตำรายาของประเทศที่เป็นสมาชิกของ The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) หรือ
- 6.3.2 ข้อกำหนดและมาตรฐานของการวิเคราะห์ของผู้ผลิต (In-house process) ที่สอดคล้องกับICH Guidelines หรือ
- 6.3.3 ข้อกำหนดและมาตรฐานทั่วไปของการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ในตำรายา ตำรายาใด ตำรายาหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา สำหรับรูปแบบยานั้นๆ (General requirement for dosage form)


หมายเหตุ:ข้อกำหนดคุณภาพวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug substance Specification) และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product Specification) ต้องอ้างอิงจากตำราเดียวกันและฉบับเดียวกันยกเว้นแต่กรณีที่ตำรายามีข้อกำหนดและมาตรฐานของการวิเคราะห์เฉพาะวัตถุดิบตัวยาสำคัญ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

- 7) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีที่ดีในการผลิตยา [Good Manufacturing Practice (GMP)] ในหมวดที่เกี่ยวข้องกับวัตถุดิบตัวยาสำคัญ และยาที่เสนอ (ฉบับล่าสุด โดยยังอยู่ในช่วงเวลาที่รับรอง) โดยต้องประกอบด้วย
- 7.1) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีที่ดีในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance) ที่ได้รับการรับรองตามมาตรฐาน WHO-GMP หรือเทียบเท่าเป็นอย่างน้อย
- 7.2) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีที่ดีในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Drug Product) ที่ได้รับการรับรองตามมาตรฐาน GMP-PIC/s หรือเทียบเท่า
- 7.2.1) ผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Supplier)

คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1.ลงชื่อ..........ประธานกรรมการ
(ผศ.พญ.กุลธิดา เมธาวัชริน)

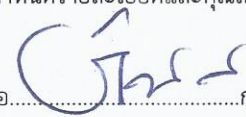
2.ลงชื่อ..........กรรมการ
(ภญ.ภัชวีพร เทศไธสง)

3.ลงชื่อ..........กรรมการ
(ภก.วราวุธ อาบสุวรรณ)

- 7.2.2) ผู้แบ่งบรรจุผลิตภัณฑ์ (Packaging) กรณีที่ผู้ผลิตยาสำเร็จรูปและผู้แบ่งบรรจุต่างชื่อและที่อยู่กัน
- 8) สำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ [Certificate of Analysis (CoA)] โดยต้องประกอบด้วย
- 8.1 สำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์วัตถุอันตรายสำคัญ (Certificate of Analysis of Drug Substance) โดยต้องประกอบด้วย
- 8.1.1 สำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์วัตถุอันตรายสำคัญ ของผู้ผลิตวัตถุอันตรายสำคัญ (Supplier)
- 8.1.2 สำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์วัตถุอันตรายสำคัญ ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Manufacturer)
- 8.2 สำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Certificate of Analysis of Drug Product) ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Manufacturer) ในรุ่นการผลิตที่ส่งตัวอย่างและใช้วัตถุอันตรายสำคัญรุ่นเดียวกับสำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์วัตถุอันตรายสำคัญ (พร้อมหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ของรุ่นการผลิตของวัตถุอันตรายสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป)
- 9) สำเนาเอกสารแสดงผลการศึกษาความคงตัว (Stability data)
- 9.1 สำเนาเอกสารแสดงผลการศึกษาความคงตัวระยะยาว (Long term stability data) จำนวน 3 รุ่นการผลิตที่ครบตามอายุที่กำหนดไว้บนฉลาก/บรรจุภัณฑ์
- 9.2 สำเนาเอกสารแสดงผลการศึกษาความคงตัวในสภาวะเร่ง (Accelerated stability data) จำนวน 3 รุ่นการผลิต
- 10) สำเนาหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Certificate of Pharmaceutical Product) เฉพาะยานำเข้ามาในประเทศไทย
- 11) สำเนาหลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Bioequivalence) โดยผลการศึกษาความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Bioequivalence) เป็นไปตามข้อกำหนด ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies หรือ คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา กระทรวงสาธารณสุข โดยสถาบันหรือหน่วยงานศึกษาชีวสมมูลที่ได้รับการรับรองจาก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (กรณีไม่ใช่ยาต้นแบบ)
- 12) สำเนาแสดงความเท่าเทียมในการรักษาด้วยยาต้นแบบ (Therapeutic Equivalence)
- 13) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practices (GLP) ในกรณีที่ทำการศึกษชีวสมมูลที่ต่างประเทศ
- 14) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานการเก็บรักษาและกระจายยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเก็บรักษาและกระจายยา [Good Storage Practice / Good Distribution Practice (GSP/GDP)]
- 15) สำเนาหนังสือรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ISO/IEC 17025 ในรายการยาที่เสนอ
- 16) สำเนาเอกสารแสดงข้อมูลการได้รับการบรรจุใน Green book ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
- 17) สำเนาเอกสารแสดงข้อมูลการได้รับการบรรจุใน Orange book ของ US.FDA. หรือ European Medicines Agency
- 18) ผู้เสนอราคาต้องส่งตัวอย่างอย่างน้อย 3 หน่วยบรรจุภัณฑ์ ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น โดยขอสงวนสิทธิ์การคืนตัวอย่างไม่ว่ากรณีใดๆ
- 19) กรณีไม่ใช่ยาต้นแบบต้องแสดงการศึกษาทางคลินิก (Clinical trial) ของยาในประเทศไทยที่แสดงถึงผลทางคลินิกของยาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบและตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์
- 20) กรณีไม่ใช่ยาต้นแบบ ยาที่เสนอต้องมีข้อบ่งชี้ ข้อห้ามใช้ ขนาดการใช้ยา ข้อควรระวังในการใช้ยาที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเทียบเท่ากับยาต้นแบบแสดงไว้ในเอกสารกำกับยาหรือเอกสารที่ได้รับรองจากคณะกรรมการ

คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1. ลงชื่อ..........ประธานกรรมการ
(ผศ. พญ. กุลธิดา เมธาวศิน)

2. ลงชื่อ..........กรรมการ
(ภญ. ภัชรีพร เทศโรสง)

3. ลงชื่อ..........กรรมการ
(ภก. วรายุทธ อาบสุวรรณ)

อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขและต้องมีข้อความคำเตือนการใช้ยาตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขอย่างครบถ้วนในเอกสารกำกับยา

5. เงื่อนไขอื่นๆ

- 1) ยาต้องมีอายุเหลือไม่น้อยกว่า 1 ปีนับจากวันที่ส่งมอบยา
- 2) ยาทุกเลขการผลิตที่ส่งมอบให้แก่โรงพยาบาลจะต้องสำเนาหนังสือรับรองผลการวิเคราะห์ (Certificate of Analysis (CoA))
- 3) ผู้ขายจะต้องมีใบยินยอมรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุหรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพก่อนกำหนดตามจำนวนจริง
- 4) หากโรงพยาบาลพบปัญหาคุณภาพจากผลิตภัณฑ์และต้องการส่งตรวจเพื่อวิเคราะห์คุณภาพ ผู้จำหน่ายผลิตภัณฑ์ยาจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์คุณภาพยา และส่งยาในจำนวนที่ถูกสุ่มวิเคราะห์คืนแก่โรงพยาบาล
- 5) ผู้เสนอราคา(ผู้ขาย)ยินยอมให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ดังนี้
 - 5.1. หากมีการสุ่มตรวจวิเคราะห์จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แล้วผลการวิเคราะห์ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน
 - 5.2. กรณีผลิตภัณฑ์ยาชนิดนี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
 - 5.3. กรณีพบปัญหาคุณภาพจากผลิตภัณฑ์ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา
 - 5.4. กรณีที่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดตัวยาออกจากบัญชียา โรงพยาบาลขอยกเลิกการสั่งซื้อยาในครั้งถัดไป


คณะกรรมการกำหนดรายละเอียดและคุณลักษณะเฉพาะ

1. ลงชื่อ..........ประธานกรรมการ

(ผศ.พญ.กุลธิดา เมธาวัณน)

2. ลงชื่อ..........กรรมการ

(ภญ.รัชรีพร เทศไธสง)

3. ลงชื่อ..........กรรมการ

(ภก.วรายุทธ ออบสุวรรณ)