

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 29 września 2021 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 14-16 września 2021 r.

Submitted by m.koszewski on Wed, 29/09/2021 - 16:36



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 29 września 2021 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 14-16 września 2021 r.

1. Risk of azido-impurity in losartan-containing medicinal products

Po opublikowaniu w kwietniu 2021 roku pisma do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających sartany, aby poinformować o możliwym zanieczyszczeniu 5-(4'-(azydometylo)-[1,1'-bifenylo]-2-ylo)-1H-tetrazol (numer CAS 152708-24-2), w seriach produktów leczniczych zawierających losartan potasu zidentyfikowano drugie zanieczyszczenie azydowe (5-[4' -[(5-(azydometyl)-2-butylo-4-chloro-1 H-imidazol-1-ylo)metylo]-[1,1'-bifenylo]2-yl]-1H-tetrazol (numer CAS 727718-93-6)), które również dało pozytywny wynik w teście mutagenności bakteryjnej (Ames). Zanieczyszczenie to jest związane z losartanem i nie ma wpływu na produkty zawierające inne sartany.

Zgodnie z publikacją z kwietnia 2021 roku, grupa koordynacyjna CMDh zdecydowała się opublikować pismo skierowane do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających losartan, aby ww. podmioty odpowiedzialne zweryfikowały czy istnieje ryzyko zanieczyszczenia ich produktu leczniczego ww. związkiem azydowym oraz zapewniły, że zanieczyszczenie jest kontrolowane na poziomie lub poniżej progu zagrożenia toksykologicznego (ang. *Threshold of Toxicological Concern*, TTC), jak określono w ICH M7 dla znanych związków mutagennych o nieznanym potencjale rakotwórczym (klasa 2) poprzez odpowiednią strategię kontroli. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ww. produktów leczniczych proszone są o przeprowadzenie niezbędnej oceny ryzyka w ciągu 2 miesięcy i przesłanie wyników do odpowiednich organów krajowych.

Zgodnie z wytyczną ICH M7, jeżeli podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zidentyfikuje ryzyko zanieczyszczenia, które dotychczas nie było brane pod uwagę lub nie było odpowiednio kontrolowane, jest on zobowiązany do podjęcia działań w celu zapewnienia, że poziom tych zanieczyszczeń jest poniżej TTC oraz do wprowadzenia odpowiedniej strategii kontroli. Może to wymagać zmiany porejestracyjnej w dokumentacji rejestracyjnej.

Dalsze informacje na temat oceny ryzyka i składania odpowiedzi zawarte są w piśmie, które zostanie opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Advice from CMDh”.

2. Reminder to MAHs for products containing chlorobutanol as an excipient at a level above the permitted daily exposure limit

W wyniku dyskusji na CMDh w lutym 2021 roku (punkt 3.6 agendy), właściwe organy krajowe (ang.

national competent authority, NCA) wysłały pisma do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających jako substancję pomocniczą chlorobutanol na poziomie PDE (ang. *permitted daily exposure*) ustalonego przez SWP, w tym również dla produktów do stosowania doraźnego lub miejscowego. Od podmiotów odpowiedzialnych każdego produktu przekraczającego PDE dla chlorobutanolu oczekuje się przedstawienia uzasadnienia dopuszczalności obecnego poziomu w ich produkcie oraz w razie potrzeby zmiany formulacji produktu. Oceny ryzyka miały zostać przedłożone do 1 września 2021 r. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny pilnie przedłożyć oceny, jeśli jeszcze tego nie zrobiły. Ocena ryzyka powinna zostać przedłożona jako zmiana typu II (C.I.13). Zaleca się, aby przy wprowadzaniu zmian podmioty odpowiedzialne korzystały z procedury podziału pracy.

3. CMDh positions following PSUSA procedures for nationally authorised products only

Grupa koordynacyjna CMDh, po rozpatrzeniu zaleceń i raportów oceniających PRAC, zatwierdziła przez konsensus zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne:

- 5-fluorouracyl (podanie dożylne)
- allopuryinol
- amiodaron
- amitryptylina + perfenazyna
- amitryptylina, amitryptylina + tlenek amitryptyliny, tlenek amitryptyliny
- betametazon
- karbamazepina
- cefoperazon
- hydrochlorotiazyd + spironolakton.

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła również aktualizację stanowiska dla procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających oktreotyd jako substancję czynną (PSUSA/00002201/202006), po aktualizacji zaleceń przez PRAC. Pierwotne stanowisko CMDh zostało przyjęte w lutym 2021 roku. W aktualizacji wyjaśniono, że wynik PSUSA ma zastosowanie wyłącznie do produktów leczniczych zawierających oktreotyd do podawania dożylnego. Podmioty odpowiedzialne, które wdrożyły wynik ww. procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających oktreotyd, podawanych inną drogą niż dożylna, powinny zaktualizować informacje o produkcie poprzez usunięcie wdrożonego sformułowania jako zmiana redakcyjna przy najbliższej możliwej okazji (wraz z kolejnym działaniem regulacyjnym mającym wpływ na druki informacyjne).

Szczegółowe informacje zostaną opublikowane na stronie internetowej EMA.

Products containing hydrochlorothiazide as mono-component or in fixed dose combinations

W ramach procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających hydrochlorotiazyd i spironolakton jako substancje czynne, Komitet PRAC zwrócił uwagę, że hydrochlorotiazyd (HCTZ) dopuszczony jest do obrotu także w produktach jednoskładnikowych, jak i innych produktach złożonych o ustalonym składzie (ang. *fixed dose combination, FDC*). Komitet PRAC uznał, że ryzyko wystąpienia zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*) jest równie istotne, by uwzględnić je w drukach informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających hydrochlorotiazyd, produktów jednoskładnikowych i FDC, biorąc pod uwagę następujące kwestie:

ARDS został ustalony w związku z HCTZ, zgłaszano ciężkie przypadki ARDS w związku ze stosowaniem HCTZ, w których HCTZ błędnie nie został rozpoznany jako przyczyna ARDS, co prowadziło do ponownej ekspozycji i reakcji zagrażających życiu;

Podnoszenie świadomości pracowników ochrony zdrowia w zakresie rozpoznawania HCTZ

jako potencjalnej przyczyny ostrej toksyczności oddechowej ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu ponownej ekspozycji prowadzącej do nawrotu reakcji zagrażających życiu.

Sformułowanie to odnosi się do wszystkich produktów leczniczych zawierających hydrochlorotiazyd, ponieważ związek przyczynowy tego działania niepożądanego został ustalony w odniesieniu do stosowania HCTZ. Jeżeli w punktach 4.4 i 4.8 ChPL znajduje się już odniesienie do toksyczności oddechowej, zapalenia płuc, ARDS lub obrzęku płuc, proponowane zalecenia powinny uzupełniać obowiązujące sformułowania, a sprzeczne sformułowania należy usunąć. To samo dotyczy ulotki dołączanej do opakowania.

Zgodnie z wytycznymi CMDh dotyczącymi wprowadzenia zmian, obowiązują te same terminy co w przypadku procedury PSUSA dla produktów zawierających hydrochlorotiazyd i spironolakton.

Products containing rosuvastatin (as mono-component or in fixed dose combination)

W marcu 2021 roku, po zakończeniu procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ezetymib i rozuwastatynę, grupa koordynacyjna CMDh opublikowała prośbę do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających rozuwastatynę (produktów jednoskładnikowych lub FDC) o uwzględnienie interakcji z tikagrelorom w drukach informacyjnych tych produktów. W maju 2021 r. grupa koordynacyjna CMDh poinformowała, że należy wstrzymać się z wdrożeniem zmiany do czasu zakończenia dalszej oceny interakcji w ramach procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne tikagrelor.

PRAC zakończył tę ocenę, a ostateczne uzgodnione brzmienie zostało przyjęte przez CHMP. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających rozuwastatynę, jednoskładnikowych jak i złożonych, proszone są o uwzględnienie interakcji z tikagrelorom w informacjach o produkcie zgodnie z wynikami oceny bezpieczeństwa stosowania dla tikagreloru.

Zgodnie z wytycznymi CMDh dotyczącymi wprowadzania zmian, obowiązują te same terminy, co w przypadku procedury PSUSA dla tikagreloru.

Podmioty odpowiedzialne, które wdrożyły już poprzednie zalecenie, powinny zaktualizować druki informacyjne produktów poprzez przedłożenie zmiany redakcyjnej przy najbliższej możliwej okazji (wraz z kolejnym działaniem regulacyjnym mającym wpływ na druki informacyjne).

Products containing amitriptyline (in fixed dose combination)

W ramach procedury PSUSA dla produktów leczniczych zawierających amitriptylinę, amitriptylinę i tlenek amitriptyliny lub tlenek amitriptyliny jako substancje czynne, Komitet PRAC zwrócił uwagę, że amitriptylina dopuszczona jest do obrotu także w produktach FDC. Komitet PRAC uznał, że dodatkowe objawy zatrucia pediatrycznego, interakcji z duloksetyną i zespołu Brugadów można ekstrapolować na produkty złożone zawierające amitriptylinę, ponieważ oczekuje się, że to amitriptylina w tych produktach będzie powodowała podobne działania niepożądane ze względu na podobieństwa w leczonych populacjach.

Zgodnie z wytycznymi CMDh dotyczącymi wprowadzania zmian, obowiązują te same terminy, co w przypadku procedury PSUSA dla amitriptyliny, amitriptyliny i tlenku amitriptyliny, tlenku amitriptyliny.

4. Outcomes of informal PSUR work-sharing procedures

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła wnioski z oceny PSUR work-sharing dla produktów leczniczych:

- Drosind, Nusvelta, Slenma, Slinda, Stelista (drospirenon).

PAR zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Pharmacovigilance, PSURs, Outcome of informal PSUR worksharing procedures”.

5. CMDh positions on PASS results according to Art. 107q of Directive 2001/83/EC

Grupa koordynacyjna CMDh, po rozpatrzeniu zaleceń i raportów oceniających PRAC, zatwierdziła przez konsensus, że stosunek korzyści do ryzyka dla wymienionych poniżej produktów leczniczych pozostaje bez zmian, ale zaleca, aby warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały zmienione w następujący sposób:

- Deksamfetamina (EMA/H/N/PSR/S/0028 i EMA/H/N/PSR/S/0029)

Warunek przedstawienia wyników narzuconego nieinterwencyjnego badania PASS został spełniony. Umieszczenie produktów leczniczych zawierających deksamfetaminę w wykazie produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu nie jest już uzasadnione.

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinny usunąć ww. warunki poprzez przedłożenie zgrupowanej zmiany typu IAIN (C.I.11.a).

Ponadto podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny przedłożyć dodatkową zmianę typu IAIN (C.I.12) celem usunięcia symbolu czarnego trójkąta i związanego z nim oświadczenia w drukach informacyjnych. Zmiana typu IA może być zgrupowana ze zmianami dotyczącymi usunięcia warunków.

Dodatkowo podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny przedłożyć zaktualizowane RMP przy najbliższej możliwej okazji w celu uwzględnienia, że warunek ten został spełniony.

- Żelazo podawane dożylnie

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny usunąć warunek dotyczący przeprowadzenia badania PASS w celu dalszego scharakteryzowania ryzyka dotyczącego reakcji nadwrażliwości, w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego. W tym celu należy przedłożyć zmianę typu IAIN (C.I.11.a).

Ponieważ powyższy warunek dotyczący przeprowadzenia badania PASS był jedynym kryterium dodatkowego monitorowania, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny przedłożyć dodatkową zmianę typu IAIN (C.I.12) celem usunięcia symbolu czarnego trójkąta i związanego z nim oświadczenia w drukach informacyjnych. Zmiana typu IA może być zgrupowana ze zmianą dotyczącą usunięcia warunków.

- Lisdeksamfetamina

Obowiązek wykonania badania PASS SPD489-825 uważa się za spełniony. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny usunąć ten warunek poprzez przedłożenie zmiany typu IAIN (C.I.11.a).

Należy również, przy najbliższej możliwej okazji, odpowiednio zaktualizować RMP.

6. Implementation of product information updates based on safety reviews by MHRA

W związku z pojawiającymi się w ostatnim czasie pytaniami dotyczącymi aktualizacji informacji o bezpieczeństwie produktów leczniczych w oparciu o przeglądy bezpieczeństwa przeprowadzone przez Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) z Wielkiej Brytanii, grupa

koordynacyjna CMDh przypomina, że takie przeglądy bezpieczeństwa nie są uznawane za zatwierdzone przez UE/EOG i dlatego nie mogą być wdrażane poprzez zmianę typu IB (C.I.3). Pomiotom odpowiedzialnym posiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, które zamierzają wdrożyć takie aktualizacje, zaleca się przedłożenie zmiany typu II (C.I.4) wraz z danymi potwierdzającymi proponowaną zmianę.

W przypadku gdy dostępne jest zharmonizowane sformułowanie w UE dla odpowiedniej części informacji o produkcie, np. z niedawno sfinalizowanego PSUSA, należy wdrożyć to sformułowanie. Wszelkie odstępstwa od takiego zharmonizowanego sformułowania w UE muszą być uzasadnione danymi uzupełniającymi i przedłożone w drodze zmiany typu II z odpowiednią klasyfikacją.

7. Regulation (EC) No 1234/2008 on variations

Po uzgodnieniu przez CMDh w lipcu 2021 roku aktualizacji wytycznych Best Practice Guides (BPGs) dotyczących zmian zgrupowanych (rozdział 6 BPG dotyczący składania i procedowania zmian w MRP) w celu dodania informacji, że zdecydowanie nie zaleca się grupowania wniosku o rozszerzenie asortymentu (extension) z innymi zmianami pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze względu na dłuższy harmonogram wniosków o rozszerzenie asortymentu, CMDh i CMDv uzgodniły odpowiednią aktualizację przykładów dopuszczalnych i niedopuszczalnych grupowań dla produktów MRP/DCP.

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła również aktualizację BPG odnośnie zaleceń CMDh w sprawie nieprzewidzianych zmian (rozdział 8 BPG dotyczący składania i procedowania zmian w MRP). Aktualizacja wyjaśnia, że harmonogramy dla procedur z art. 5 nie są już przygotowywane i publikowane co roku, ale że sprawozdawca proponuje harmonogram dla każdego wniosku z art. 5 w oparciu o standardowy harmonogram zawarty w BPG.

Zaktualizowane dokumenty zostaną opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Procedural Guidance > Variations”.

8. Call for review for chemically synthesised and biological medicinal products regarding nitrosamine impurities

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła aktualizację szablonu odpowiedzi dla przedłożenia etapu 2 - wykryte nitrozoaminy. Dodano pola wyboru dotyczące stosowanych limitów dla nowo zidentyfikowanych nitrozoamin, które nie zostały uwzględnione w opinii CHMP wydanej na podstawie art. 5 ust. 3.

Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Advice from CMDh > Nitrosamine impurities”.

9. CMDh/EMA Working Party on Paediatric Regulation

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła 44. etap podziału pracy dla oceny badań pediatrycznych złożonych zgodnie z art. 45 rozporządzenia pediatrycznego. Do 44. etapu podziału pracy zostaną włączone:

- Alphanate (Ludzki czynnik krzepnięcia VIII) (NL)
- Avaxim (Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A) (CZ)
- Euvax B Paediatrics (Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)) (PL)

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wskazanych produktów leczniczych proszone są o przedłożenie badań pediatrycznych wyznaczonemu sprawozdawcy w ciągu miesiąca od otrzymania wniosku, chyba że zaznaczono inaczej.

Ponadto uzgodniono aktualizację dokumentów Best Practice Guide for Article 45 and 46 – Paediatric Regulation - EU Worksharing Procedure oraz Questions and Answers on the Paediatric Regulation. Zaktualizowane dokumenty zostaną opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładkach „Paediatric Regulation > Guidance Documents” i „Questions and Answer”.

10. EU Work-sharing Articles 45 & 46 of the Paediatric Regulation - Public Assessment Reports

Grupa koordynacyjna CMDh zatwierdziła ocenę badań pediatrycznych złożonych zgodnie z art. 46 rozporządzenia pediatrycznego dla:

- Varivax (Szczepionka przeciw ospie wietrznej).

PAR zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „Paediatric Regulation, Assessment reports”.

11. MRP/DCP statistics in the first semester of 2021

Statystyki odnośnie nowych wniosków MRP i DCP złożonych w pierwszym półroczu roku 2021 zostaną opublikowane na stronie internetowej CMDh. Statystyki te obejmują również informacje o procedurach podziału pracy dotyczące procedur zmianowych, o procedurach wyjaśniających skierowanych do CMDh, a także na temat sprawozdawczości w procedurach podziału pracy w procedurach pediatrycznych zgodnie z art. 45 i 46 rozporządzenia pediatrycznego.

12. Timetables for MRP/DCP applications referred to the CMDh in accordance with Article 29(1) of Directive 2001/83/EC

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła zaktualizowane wytyczne zawierające harmonogramy dotyczące wniosków dla procedur MRP/DCP kierowanych do CMDh w celu przeprowadzenia procedury arbitrażowej w 2022 roku.

Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce „CMDh referrals”.

Sporządzone na podstawie raportu dostępnego pod adresem: <https://www.hma.eu/249.html> [1]

Prezes Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych

/-/ Grzegorz Cessak

Source URL: <https://archiwum.urpl.gov.pl/en/node/6557>

Links

[1] <https://www.hma.eu/249.html>