

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 31 października 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 11-13 października 2022 r.

Submitted by m.koszewski on Mon, 31/10/2022 - 14:25



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak

Informacja Prezesa Urzędu z dnia 31 października 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 11-13 października 2022 r.

1. Medicinal products containing metronidazole (except for external use on the skin)

W październiku 2022 r. Komitet PRAC udzielił porady państwu członkowskiemu dotyczącej zmiany typu II dla produktu leczniczego zawierającego metronidazol wskazanego do eradykacji H. pylori, w celu zaktualizowania informacji o produkcie, dodania przeciwwskazania dla pacjentów z zespołem Cockayne'a (CS) oraz usunięcia aktualnego ostrzeżenia (w punkcie 4.4 ChPL).

Uzgodniono, że przeciwwskazanie należy dodać (a aktualne ostrzeżenie w punkcie 4.4. usunąć) w drukach informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających metronidazol (jednoskładnikowych lub występujących w połączeniu) wskazanych wyłącznie w eradykacji H. pylori (nowy tekst **podkreślono i pogrubiono**, usunięty tekst ~~przekreślono~~):

Summary of product characteristics:

4.3 Contraindications

- ***Patients with Cockayne syndrome (see section 4.8)***

4.4 Special warnings and precautions for use

~~(...) Cases of severe hepatotoxicity/acute hepatic failure, including cases with a fatal outcome with very rapid onset after treatment initiation in patients with Cockayne syndrome have been reported with products containing metronidazole for systemic use. In this population, metronidazole should therefore be used after careful benefit risk assessment and only if no alternative treatment is available. Liver function tests must be performed just prior to the start of therapy, throughout and after end of treatment until liver function is within normal ranges, or until the baseline values are reached. If the liver function tests become markedly elevated during treatment, the drug should be discontinued.~~

~~Patients with Cockayne syndrome should be advised to immediately report any symptoms of potential liver injury to their physician and stop taking metronidazole.~~

(...)

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions reported to occur with metronidazole

- **Cases of severe irreversible hepatotoxicity/acute liver failure, including cases with fatal outcomes with very rapid onset after initiation of systemic use of metronidazole, have been reported in patients with Cockayne Syndrome (see section 4.3).**

Package leaflet:

Section 2

Do not take [product name]

- **If you have Cockayne syndrome (see Warnings and precautions)**

Warning and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking [product name]

~~Cases of severe liver toxicity/acute liver failure, including cases with a fatal outcome in patients with Cockayne syndrome have been reported with products containing metronidazole.~~ **Cases of severe irreversible liver toxicity/acute liver failure, including cases with fatal outcomes with very rapid onset after initiation of systemic use of metronidazole, have been reported in patients with Cockayne Syndrome.**

~~If you are affected by Cockayne syndrome, your doctor should also monitor your liver function frequently while you are being treated with metronidazole and afterwards.~~

Należy wzmacnić obecne ostrzeżenie dla pacjentów z CS dla produktów leczniczych zawierających metronidazol (jednoskładnikowych lub występujących w połączeniu, z wyjątkiem produktów do stosowania zewnętrznego na skórę) dopuszczonych wyłącznie w innych wskazaniach niż eradykacja H. pylori (tj. z innymi wskazaniami niż eradykacja H. pylori lub z innymi wskazaniami oprócz eradykacji H. pylori). Uzgodniono następującą zmianę w punkcie 4.4 ChPL (nowy tekst **podkreślono i pogrubiono**, usunięty tekst ~~przekreślono~~):

Hepatotoxicity in patients with Cockayne Syndrome

*Cases of severe hepatotoxicity/acute hepatic failure, including cases with a fatal outcome with very rapid onset after treatment initiation in patients with Cockayne syndrome have been reported with products containing metronidazole for systemic use. In this population, metronidazole should ~~therefore be used after careful benefit-risk assessment~~ **not be used unless the benefit is considered to outweigh the risk** and ~~only~~ if no alternative treatment is available. Liver function tests must be performed just prior to the start of therapy, throughout and after end of treatment until liver function is within normal ranges, or until the baseline values are reached. If the liver function tests become markedly elevated during treatment, the drug should be discontinued. Patients with Cockayne syndrome should be advised to immediately report any symptoms of potential liver injury to their physician and stop taking metronidazole **(see section 4.8)**.*

Punkt 2 ulotki dołączonej do opakowania nie wymaga aktualizacji, ponieważ nie zawiera odniesienia do wymaganej przez lekarza oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Punkty 4.8 ChPL i 4 ulotki dla pacjenta należy zaktualizować, aby odzwierciedlić nowe dane i zgłoszone przypadki (nowy tekst **podkreślono i pogrubiono**, usunięty tekst ~~przekreślono~~):

SmPC section 4.8:

To be added under the table:

Cases of severe irreversible hepatotoxicity/acute liver failure, including cases with fatal outcomes with very rapid onset after initiation of systemic use of metronidazole, have been reported in patients with Cockayne Syndrome (see section 4.4).

PL section 4:

To be added under the listed terms with frequency “Not known (frequency cannot be estimated from the available data)”:

Acute liver failure in patients with Cockayne Syndrome (see section 2 “Warnings and precautions”)

Zainteresowane podmioty odpowiedzialne są proszone o przedłożenie zmian typu IB C.I.z w ciągu 2 miesięcy od daty publikacji komunikatu prasowego CMDh.

Grupa koordynacyjna CMDh nie przewiduje tłumaczenia zaleceń. Może się jednak zdarzyć, że niektóre państwa członkowskie dobrowolnie udostępniły tłumaczenia na swoich stronach internetowych.

W odpowiednich przypadkach zaleca się przedłożenie procedur podziału pracy.

Każde przedłożenie zmiany zawierającej odmienne sformułowania należy uzasadnić dodatkowymi danymi i przedłożyć jako zmianę typu II w C.I.4.

2. Questions & Answers on the monitoring of bioequivalence clinical trials

Grupa koordynacyjna CMDh, w porozumieniu z Grupą Roboczą GCP Inspectors Working Group, uzgodniła pytania i odpowiedzi, aby udzielić wnioskodawcom wskazówek dotyczących monitorowania badań klinicznych dotyczących biorównoważności.

Pytania i odpowiedzi zostały opublikowane na stronie internetowej EMA w zakładce Pytania i odpowiedzi dotyczące GCP (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp> [1]).

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

Grupa koordynacyjna CMDh oraz Europejska Agencja Leków EMA uzgodniły aktualizację wspólnych pytań i odpowiedzi dla podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/wnioskodawców w sprawie opinii CHMP dotyczącej procedury arbitrażu na podstawie art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w sprawie zanieczyszczeń nitrozoaminami w produktach leczniczych stosowanych u ludzi. Pytanie 10 zostało zaktualizowane w celu dodania uzgodnionego limitu dla N-nitrozoduloksetyny. Dodano nowe pytanie 21 dotyczące podejścia do kontroli obecności nitrozoamin, podczas ustalania limitu dopuszczalnego spożycia (AI).

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

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

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła aktualizację dokumentu Best Practice Guide for the handling of type II variations in MRP (Rozdział 5 BPG: Submission and Processing of Variations in MRP). W dokumencie zawarto wskazówki dotyczące stosowania szablonu z odpowiedziami podmiotu odpowiedzialnego podczas zmian typu II, zgodnie z ustaleniami z września 2022 r. Dokument został również zaktualizowany o inne zmiany, aby odzwierciedlić obecny sposób pracy.

Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie internetowej CMDh w zakładce "Procedural Guidance > Variations".

5. Update of CMDh Guidance on the Informal Worksharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs

Grupa koordynacyjna CMDh uzgodniła aktualizację wytycznych w sprawie nieformalnej procedury podziału pracy dla działań następczych po procedurze PSUSA dla produktów rejestrowanych w procedurze narodowej (Informal worksharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs (PSUFU)). Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się, że w bardzo specyficznej i wyjątkowej sytuacji, gdy podmiot odpowiedzialny przewiduje, że nie będzie w stanie dotrzymać wymaganego terminu składania wniosków i wystąpi o przedłużenie, LMS/organ referencyjny/RMS nie musi konsultować się z Pharmacovigilance WSP WP, ale może przekazać wniosek bezpośrednio do grupy koordynacyjnej CMDh w celu omówienia.

Zaktualizowany dokument zostanie opublikowany na stronie CMDh w zakładce „Pharmacovigilance > PSUR”.

6. 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:

- karboplatynę
- dorzolamid
- gabapentynę
- ketoprofen (tylko do stosowania miejscowego)
- lewotyroksynę
- mesalazyne
- mesterolone

Szczegółowe informacje zostaną opublikowane na stronie internetowej EMA.

Medicinal products containing dorzolamide

W ramach procedury PSUSA dla dorzolamidu Komitet PRAC uznał, że ryzyko tachykardii, nadciśnienia tętniczego oraz konieczność uciśnięcia przewodu nosowo-łzowego w celu ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego dorzolamidu u pacjentów z jaskrą powinno zostać uwzględnione również w drukach informacyjnych złożonych produktów leczniczych zawierających dorzolamid. Zgodnie z wytycznymi CMDh dotyczącymi wprowadzenia zmian, obowiązują te same terminy co w przypadku procedury PSUSA dla dorzolamidu.

Medicinal products containing levothyroxine

W ramach procedury PSUSA dla lewotyroksyny Komitet PRAC uznał, że interakcje lek-lek między lewotyroksyną, a inhibitorami pompy protonowej (*ang. proton pump inhibitors, PPIs*), między

lewotyroksyną, a zieleń dziurawca oraz wpływ biotyny na badania laboratoryjne u pacjentów z niedoczynnością tarczycy powinny zostać uwzględnione również w drukach informacyjnych złożonych produktów leczniczych zawierających lewotyroksynę. Zgodnie z wytycznymi CMDh dotyczącymi wprowadzenia zmian, obowiązują te same terminy co w przypadku procedury PSUSA dla lewotyroksyny.

7. Outcome of PSUR Follow-up procedures

Grupa koordynacyjna CMDh zatwierdziła wynik procedur zmianowych podziału pracy (WS variation) w następstwie procedur dla:

- jopromid (Ultravist) (NO/H/xxxx/WS/055) w następstwie PSUSA/00001773/202006
- joheksol (Omnipaque) (NO/H/xxxx/WS/054) w następstwie PSUSA/00001768/202006

Na podstawie oceny przedstawionych danych, uznano za uzasadnioną aktualizację ChPL, ulotki dla pacjenta i/lub RMP.

Wszystkie podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ww. produktów leczniczych proszone są o aktualizację swoich druków informacyjnych zgodnie z rekomendacjami.

Uzgodnione zalecenia, w tym zapisy, które należy zaimplementować do druków informacyjnych, zostaną opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Pharmacovigilance, PSUR, PSUR Follow-up procedures”.

8. Recommendations on submission dates for applicants of the DCP and MRP

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła zaktualizowane wytyczne wraz z harmonogramami składania wniosków MRP/DCP w 2023 r. Zaktualizowane wytyczne zostaną opublikowane na stronie internetowej CMDh w zakładce „Procedural guidance > Application for MA > MRP/DCP”.

9. EU Worksharing 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:

Pneumovax 23 (Szczepionka przeciw pneumokokom, poliwalentna/ 25 mcg polisacharydu otoczkowego każdego z 23 serotypów *Streptococcus pneumoniae*).

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

Prezes Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych

/-/ Grzegorz Cessak

Links

[1] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>