



Zāļu valsts aģentūra

Ieteikumi reģistrācijas dokumentācijas sagatavošanā

Dace Peiseniece

Zāļu reģistrācijas departamenta Farmaceutiskās informācijas izvērtēšanas nodaļas vadītāja

19.06.2023., Rīga

Nitrozamīnu piemaisījumi (I)

- 2020. gada jūlijā Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) slēdziens par nitrozamīnu piemaisījumiem:
 - RAĪ pienākums izvērtēt nitrozamīnu piemaisījumu risku zālēs (reģistrētas līdz 2020. gada jūlijam)
 - Novērst nitrozamīnu klātbūtni zālēs vai samazināt to daudzumu līdz pieļaujamam
 - Izstrādāt atbilstošu kontroles stratēģiju
 - Iesniegt attiecīgas izmaiņas zāļu reģistrācijas dokumentācijā (termiņš 01.07.2023. – bioloģiskajām zālēm; 01.10.2023. - “ķīmiskajām” zālēm)

Nitrozamīnu piemaisījumi (II)

Jauniem reģistrācijas iesniegumiem:

- Riska izvērtējums procedūras laikā
- Visbiežāk uzdotsais *major objection*, jo nav:
 - pilnas informācijas par aktīvās vielas sintēzi
 - izvērtēta aktīvās vielas strukturālo grupu un lietoto šķīdinātāku mijiedarbība
 - nepieciešamās/ atbilstošās informācijas par izmantoto analītisko metodi (LOQ limits)
 - apskatīti visi iespējamie riska faktori
 - iekļauta jaunākā zināmā informācija par konkrētiem piemaisījumiem
- Procedūru pēc *clock stop* neatsāk, kamēr:
 - netiek iesniegts akceptējams nitrozamīnu piemaisījumu riska izvērtējums
 - EMA NcWP nav noteikusi AI konkrētam piemaisījumam
 - nav veikta apstiprinošā testēšana (*confirmatory testing*)

Nitrozamīnu piemaisījumi (III)

- Riska izvērtējuma principi/darbību secība:
 - [EMA Q&A dokumenti](#) (15. versija)
 - [CMDh ieteikumu dokumenti](#) (20. versija)
- Lūgums sekot līdzī jaunākajai informācijai, jo tā mainās dinamiski

Multilingual Packaging (MLP) procedūra

- MLP – vērtīgs instruments zāļu pieejamības nodrošināšanai
- MLP darba grupas izveide – CY, EE, EL, ES, IE, IS, MT, NO, NL, PT, LV, SI
- Vadlīnija *CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging* pieejama CMDh tīmekļvietnē
- MLP pilotprojekts – uzsākts 2020. gada jūnijā (attiecināms uz MRP/DCP reģistrāciju un Art 61.3 procedūru)

Ieteikumi reģistrācijas apliecības īpašniekiem

- Vēlēšanās veidot vairākvalodu iepakojumu
- Identificējiet valstis (t.s. *cluster*), ar kurām veidos vairākvalodu iepakojumu
- Norādiet informāciju pavadvēstulē (*cover letter*)
- Komunicējiet kompānijas iekšienē un sagatavojiet saīsināto marķējuma tekstu
- Iesniedziet to kopā ar pārējo produkta informāciju 1.3.1. modulī un kā *working documents*
- Ņemiet vērā, ka zāļu piešķirtajam nosaukumam (*invented name*) un izsniegšanas kārtībai *cluster* ietvaros jābūt vienādiem

Kompetento iestāžu darbības

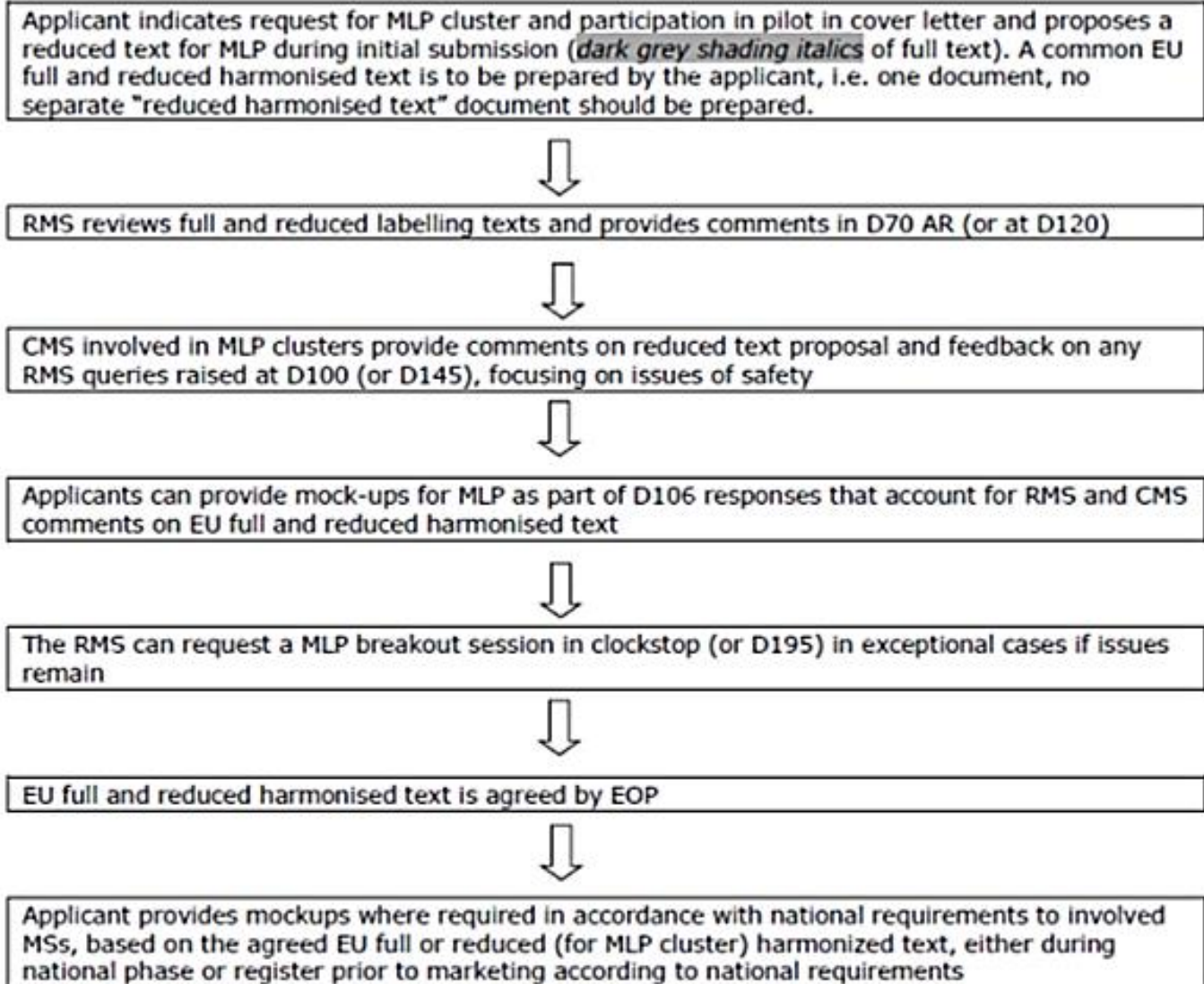
- Atsauces valsts (RMS) un iesaistītās valstis (CMS) uzrunā reģistrācijas apliecības īpašnieku iesaistīties MLP validācijas fāzē un *Clock stop* fāzē
- Atsauces un iesaistītās valstis veic saīsinātā marķējuma teksta izvērtējumu
- Procedūra tiek noslēgta ar apstiprinātu «pilno» un «saīsināto» marķējuma tekstu

Standarta komentārs DCP/MRP procedūrās

The applicant is advised, in consultation with the RMS, to consider the suitability of this application for the CMDh pilot on multilingual packaging - preparation of an EU harmonised full/reduced text for the labelling, as outlined in the CMDh multilingual packaging guideline ([CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging](#))

This approach to an agreed template for multilingual packages may be helpful to the marketing of medicines in smaller markets. The outcome of discussions including those applications where no reductions in text are considered necessary, should be communicated in the D106/160 (DCP) or D40 (MRP, RUP) responses. If it was already indicated that this application participates in the CMDh pilot, the note above can be ignored.

Pilotprojekta process



Piemērs pavadvēstulei (I)

You will find enclosed the submission dossier as specified hereafter:

eCTD format, Sequence number: 0001

We confirm that all future submissions for this specific product will be submitted in this same format.

- The relevant fees have been paid.
- The content of documents submitted in paper is identical to the documents included in electronic submission.

We intended to apply multilingual packaging and the following clusters will apply: LT/EE, AT/IE, DK/NO, CZ/SK, FI/SE, HU/NL, LV/SI, BG/HR.

In Annex 5.19 we have provided a proposal for the invented name for assessment to the member states involved in each multilingual packaging cluster.

Piemērs pavadvēstulei (II)

We confirm that the electronic submission has been checked with an up-to-date and state-of-the-art virus checker.

We, _____, hereby certify that the dossiers submitted to the RMS and CMS(s) are fully identical.

We intend to apply multilingual packaging and the following clusters will apply: EE/LT/LV

Piemērs saīsinātam marķējuma tekstam

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON – EU full/*reduced* harmonised labelling text

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

<[Invented name]> 2.5 mg film-coated tablets
<[Invented name]> 5 mg film-coated tablets
<[Invented name]> 10 mg film-coated tablets
perindopril arginine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

<[Invented name]> 2.5 mg: Each *film-coated* tablet contains 2.5 mg perindopril arginine equivalent to 1.6975 mg perindopril.
<[Invented name]> 5 mg: Each *film-coated* tablet contains 5 mg perindopril arginine equivalent to 3.395 mg perindopril.
<[Invented name]> 10 mg: Each *film-coated* tablet contains 10 mg perindopril arginine equivalent to 6.790 mg perindopril.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. *See the package leaflet for further information.*

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

<[Invented name]> 2.5 mg:

Noderīga informācija

- [*CMDh Best Practice Guide on Multilingual Packaging v3*](#)
[*Template for cover letter for new applications submitted through MRP/DCP*](#)
- [*Cover letter for variation applications in the mutual recognition procedure*](#)

Jautājumi (I)

1. 2021. gada oktobrī CMDh sniedza norādījumus par daudzvalodu iepakojumu veidošanu. Viens ieteikums ir ar valsts kompetento iestādi saskaņot harmonizētu saīsinātu produkta informācijas tekstu (angl. "EU reduced harmonised text"). Kāda veida informāciju marķējuma tekstā ZVA ļautu saīsināt šādas harmonizācijas ietvaros? Vai šie ieteikumi ir saskaņoti ar citām Baltijas un citām ES valstīm?

Atbilde:

- Aicinām RAĪ marķējuma tekstā norādīt informāciju atbilstoši:
 - *QRD* standarta formai
 - izvairīties no liekas, zāļu drošu lietošanu neietekmējošas informācijas norādīšanas marķējuma tekstā
 - informācijas atkārtotāšanās
 - lietot apstiprinātos *QRD* un *Ph.Eur Standartterms* saīsinājumus un saīsinātos terminus
- *CMDh* vadlīnijā norādītie ieteikumi ir harmonizēti starp ES valstīm, norādīti MLP vadlīnijas 2. pielikumā
- ["Ieteikumi kopēja Baltijas iepakojuma sagatavošanai"](#) (angļu valodā)

Jautājumi (II)

2. Kurā 3.moduļa sadaļā (3.2.P.5.5. *Characterisation of Impurities* vai 3.2.P.5.6. *Justification of Specification*) būtu ievietojams pilns riska vērtējuma dokuments uz nitrozamīniem? Vai nitrozamīnu saistošais dokuments (no MAH puses aizpildītais *Step template* par nitrozamīnu veidošanās izvērtējumu saskaņā ar EMA vadlīniju) būtu ievietojams tajā pašā 3.moduļa sadaļā kā pilns nitrozamīnu riska vērtējums? Vai aizpildītais *Step template* būtu jādublē arī 1.modulī, kurā sadaļā? Vai 3.2.P.5.6. *Justification of Specification* sadaļā iekļaujamo aizpildītu *CMDh/439/2022 template* nitrozamīnu risku izvērtēšanai būtu jādublē arī 1.modulī? Kurā sadaļā?

Atbilde:

- Nitrozamīnu risku izvērtējuma atrašanās vietai dokumentācijā ir sekundāra nozīme. Lūgums norādīt, kur kompānija to ir ievietojusi;
- *Atbilstoši CMDh Practical guide (1.6.apakšpunkts) Template for nitrosamine risk evaluation (CMDh/439/2022)* jāievieto 3.2.P.5.6, nav jādublē 1.modulī
- *Atbilstoši CMDh Practical guide (1.8.apakšpunkts) izvērtējuma secinājums (Step template)* jāievieto 1.modulī sadaļā "additional data", norādot atsauci uz 3.2.P.5.6. Riska izvērtējumu ievieto 3.2.modulī
- Lūgums izvairīties no dokumentācijas dublēšanas, tā vietā norādīt atsauces uz attiecīgo dokumentācijas sadaļu
- [CMDh practical guidance](#) un [Information on nitrosamines for marketing authorisation holders](#)

Jautājumi (III)

1.modulī “*additional data*” atbilstoši situācijai ieviejamā standarta forma (*Step template*)

3.2.P.5.6 ieviejamā standarta forma (*CMDh/439/2022 template*)

May 2022
CMDh/439/2022

Marketing authorisation holders should use the templates below in their responses:

- Step 1 - No risk identified response template
- Step 1 - Risk identified response template (doc)
- Step 1 - Risk identified response template (xls)

	Currently identified risk factors for presence of nitrosamines (Q4 of EMA/409815/2020)	Evaluated? (Yes / No)						Reference to annexed background documents
		D\$ manuf. 1	D\$ manuf. 2	D\$ manuf. 3	DP manuf. 1	DP manuf. 2	DP manuf. 3	
<i>Risk factors related to the manufacture of the active substance:</i>								
1	Use of nitrite salts and esters (e.g. NaNO ₂ , alkyl nitrites), or other <u>nitrosating</u> agents (e.g. nitroso halides, <u>nitrosonium</u> salts, nitrogen oxides, nitro alkanes, halogenated nitro alkanes, <u>Fremy's salt</u> , nitroso <u>sulfonamides</u>), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process. Sources for secondary or tertiary amines can also be starting materials, intermediates, reagents, solvents (e.g. DMF, DMAc and NMP) and catalysts, which contain amine functionality, amine impurities (e.g. quaternary ammonium salts) or which are susceptible to degradation to reveal amines.				NA	NA	NA	
2	Nitrite formation by oxidation of hydroxylamine or nitrite release from nitro-aromatic precursors (e.g. by <u>fluoro</u> denitration), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
3	Use of disinfected water (chlorination, chloro-amination, ozonisation) in the presence secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
4	Oxidation of <u>hydrazines</u> , hydrazides and hydrazones by hypochlorite, air, oxygen, ozone and peroxides in the manufacturing process or during storage. Use of contaminated raw materials in the API manufacturing process (e.g. solvents, reagents and catalysts).				NA	NA	NA	
5	Use of contaminated recovered or recycled materials (e.g. solvents, reagents and catalysts).				NA	NA	NA	



Zāļu valsts aģentūra

Dace Peiseniece

Zāļu reģistrācijas departamenta

Farmaceutiskās informācijas izvērtēšanas nodaļas vadītāja

Tālrunis: +371 67078403, Dace.Peiseniece@zva.gov.lv

19.06.2023., Rīga