

Súčasná situácia súvisiaca s prítomnosťou nitrózoamínov v liekoch

(Aktuálny stav vývoja v rámci EMA a ŠÚKL. Zmeny v registrácii s dopadom na výrobu; stahovanie liekov z trhu, resp. rušenie registrácií liekov; dopad na dostupnosť liekov v EÚ a v SR)

Mgr. Filip Pajan

Sekcia inšpekcie
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

filip.pajan@sukl.sk

SARAP, 07. jún 2022

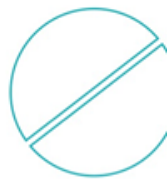
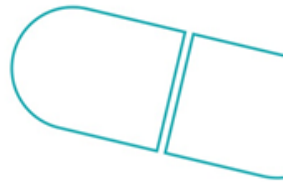


Ako vznikajú nitrózoamíny ?

- Tvorba nitrózoamínov je možná len v prípade, že sekundárny alebo terciárny amín reaguje s kyselinou dusitou (HNO_2) v kyslom prostredí.
- HNO_2 je nestála ale môže vznikať *in situ* z prítomných dusitanov (NO_2^-) v kyslom prostredí.
- Je nutné zohľadniť aj ďalšie faktory, **chémia sama o sebe nestačí!!!**

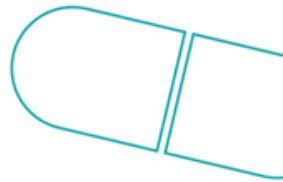
Ďalšie faktory ovplyvňujúce prítomnosť nitrózoamínov

- Používanie NaNO_2
- Vstupné suroviny
- Carry-over (prenos nitrózoamínov)
- Riziko krížovej kontaminácie (rôzne procesy na rovnakej linke)
- „Recyklácia“ (recovery) rozpúšťadiel (väčšinou outsourcované)
- Obalové materiály



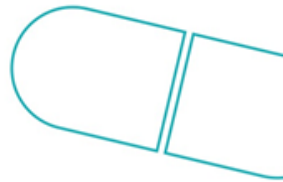
Súčasná situácia

- Testovanie surovín.
- Optimalizácia výrobných procesov
 - použitie iných rozpúšťadiel
 - náhrada dusitanu sodného
 - zmena poradia výrobných krokov
 - opatrnosť pri znovuzískavaní rozpúšťadiel
- Zavedenie rutinného testovania API a FP.



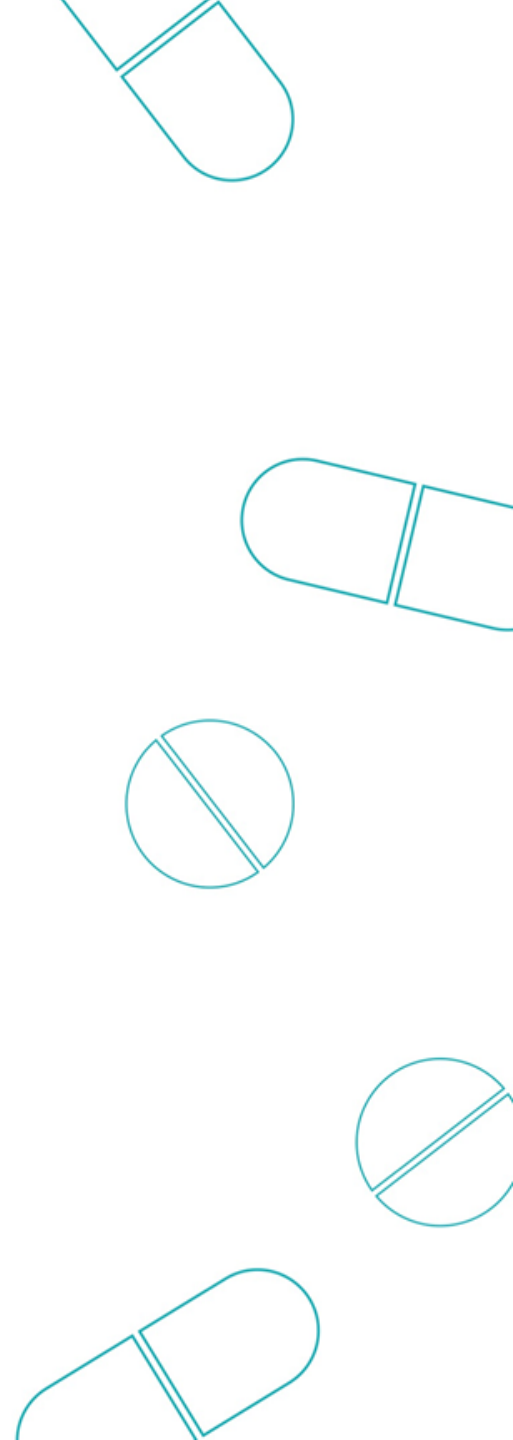
Súčasná situácia

- Problém veľkého počtu liečiv (ramipril, chinapril, bumetanid, hydrochlorotiazid, rasagilin, acyklovir, pseudoefedrin, sotalol, cetirizín, vareniklín).
- **Pozor aj na výživové doplnky!** (diosmin, kyselina listová).



Limity

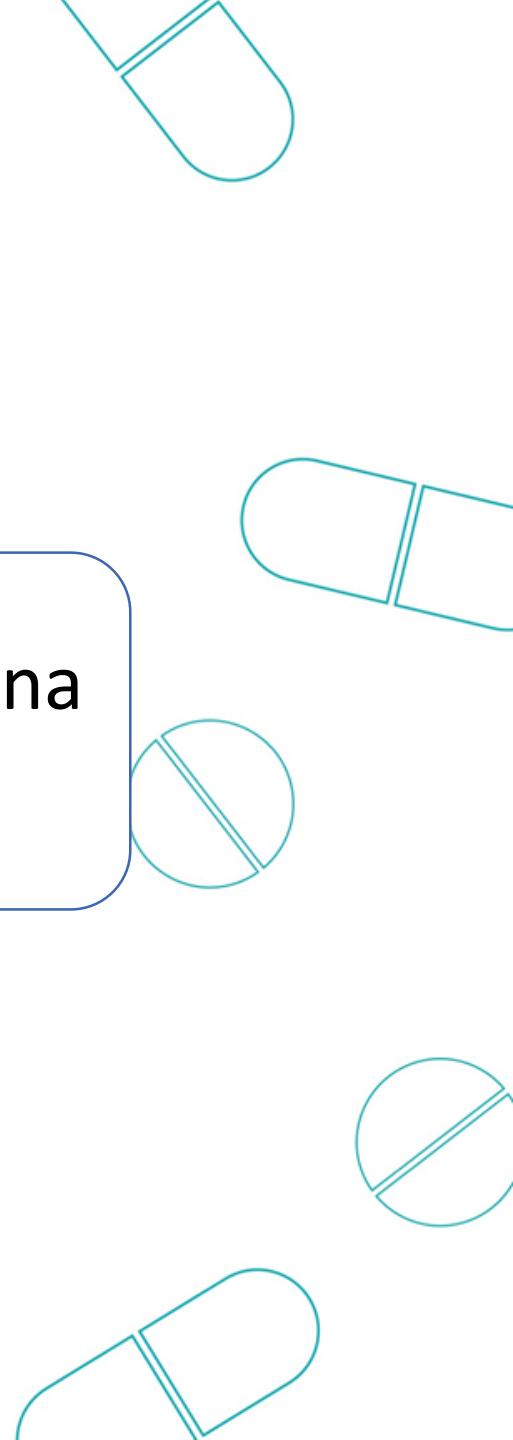
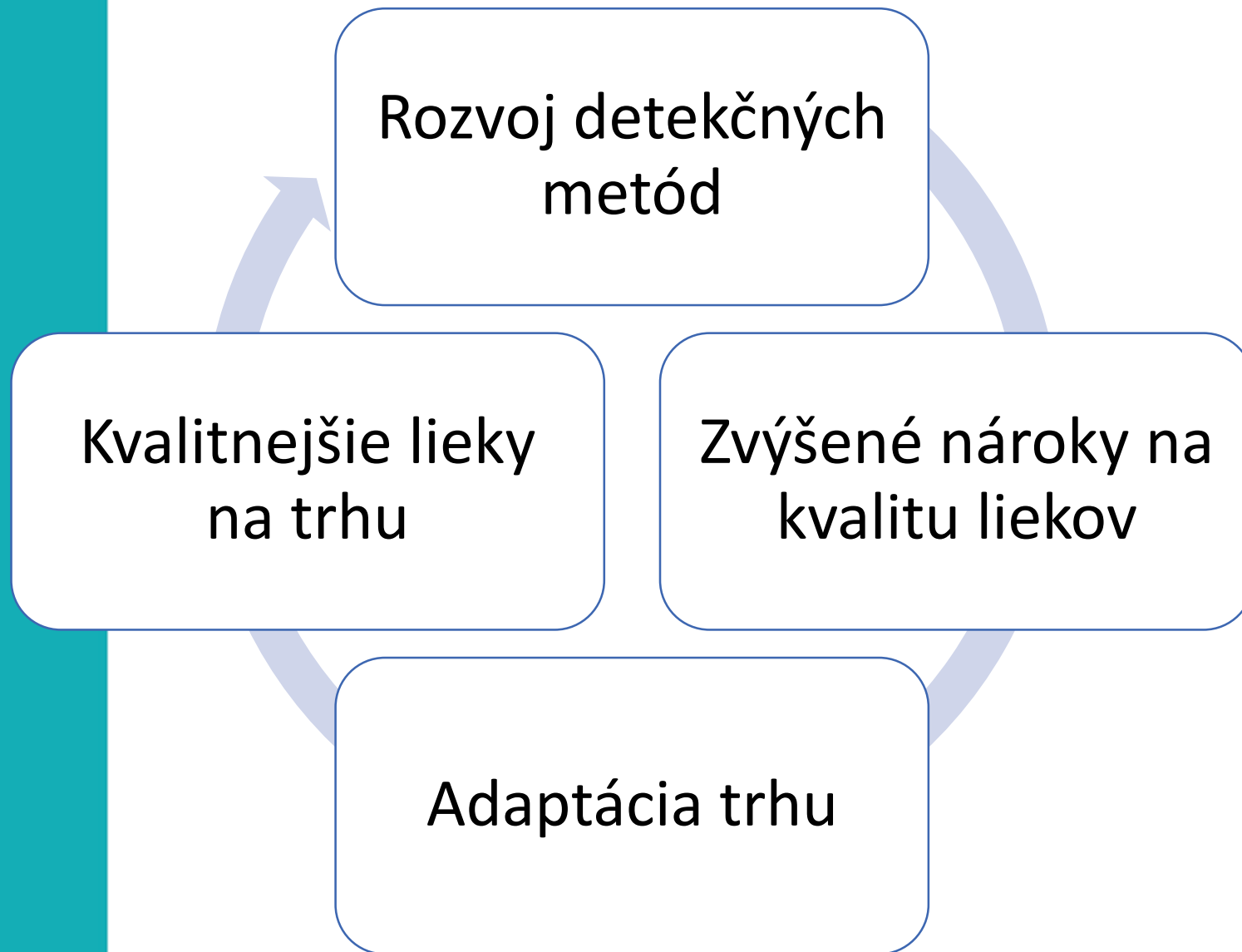
N-Nitrosamine (CAS number)	ng/day*
N-Nitrosodimethylamine, NDMA (62-75-9)	96.0
N-Nitrosodiethylamine, NDEA (55-18-5)	26.5
N-Nitrosoethylisopropylamine, EIPNA (16339-04-1)	26.5
N-Nitrosodiisopropylamine, DIPNA (601-77-4)	26.5
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid, NMBA (61445-55-4)	96.0
1-Methyl-4-nitrosopiperazine, MeNP (16339-07-4)	26.5
N-Nitroso-di-n-butylamine, NDBA (924-16-3)	26.5
N-Nitroso-N-methylaniline, NMPA (614-00-6)	34.3
N-nitroso-morpholine, NMOR (59-89-2)	127
N-nitroso-varenicline, NNV	37.0
N-nitrosodipropylamine, NDPA (621-64-7)	26.5
N-nitrosomethylphenidate	1300
N-nitrosopiperidine (100-75-4)	1300
N-nitrosorasagilene	18
7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3- a]pyrazine	37
N-nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine (55556-92-8)	37
N-nitrosonortriptyline	8
N-methyl-N-nitrosophenethylamine, NMPEA (13256-11-6)	8



Stáhanie liekov a dostupnosť

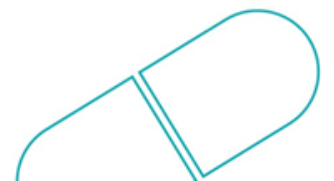
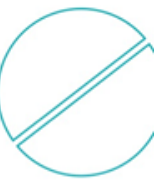
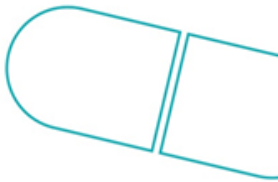
- 2022 – stiahnutých 14 liekov z toho 7 liekov kvôli NA
- 2021 – stiahnutých 29 liekov z toho 14 liekov kvôli NA
- Dostupnosť liekov Slovensko, Európa – adaptácia na vzniknutú situáciu

Ďalší vývoj



Zhrnutie

- Dynamický problém.
- Akcie boli podniknuté na niekoľkých úrovniach.
- Bola dosiahnutá medzinárodná spolupráca.
- Optimalizácia výrobných procesov.
- Kontrola všetkých liekov.



Guidelines

- Európsky liekopis
- ICH Q11 – vývoj výrobných postupov pre API
- ICH Q3A (R2) – nečistoty v API
- ICH Q3B (R2) – nečistoty vo FP
- ICH Q3C (R6) – zostatkové rozpúšťadlá
- ICH Q3D (R1) – elementárne nečistoty
- ICH M7 (R1) – kontrola mutagénnych nečistôt
- ICH Q7 – SVP pre API
- ICH Q9 – quality risk management
- ICH Q10 – farmaceutický systém kvality
- EMA, FDA

Ďakujem
za pozornosť

filip.pajan@sukl.sk

