

Súčasná situácia súvisiaca s prítomnosťou nitrózoamínov v liekoch

(pohľad členky CMDh)

PharmDr. Miroslava Horváth Petriková

Sekcia registrácie liekov
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

miroslava.petrikova@sukl.sk

SARAP, 07. jún 2022

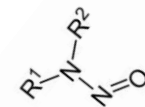
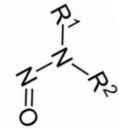


Konflikt záujmov

„Tejto konferencie sa zúčastňujem ako individuálny expert a nereprezentujem CMDh ani HMPC. Prezentované sú moje osobné názory, ktoré sa nesmú chápať ani citovať ako stanoviská CMDh/HMPC.“

Declaration of Interest

“I attend this conference as an individual expert, and do not represent the CMDh/HMPC. The views expressed here are my personal views, and may not be understood or quoted as being made on behalf of the CMDh/HMPC or reflecting the position of the CMDh/HMPC.”



Chronológia a eskalácia situácie ohľadom NA

22.06.2018 boli EÚ autority informované, že výrobca API valsartanu (Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, Čína) zistil prítomnosť dovtedy nezistenej nečistoty N-nitrózodimetylamínu (NDMA) vyrábanom v Chuannane. NDMA je genotoxická a karcinogénna látka u zvierat a je klasifikovaná ako možný ľudský karcinogén (IARC, Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny).

05.07.2018 Notifikácia referátu čl. 31 pre valsartan

20.09.2018 Notifikácia o rozšírení referátu pre ďalšie sartany s tetrazolovým kruhom (losartan, olmesartan, irbesartan, kandesartan)

03.04.2019 Rozhodnutie EK stanovilo podmienky (limity nitrózoamínov), ktoré majú byť implementované do 2 rokov

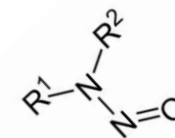
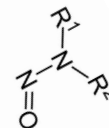
10.09.2019 Nové zistenia NA v ďalších liekoch (pioglitazón, ranitidín). Žiadosť riaditeľa EMA o referát čl. 5(3): vedecké posúdenie CHMP o znížení NA v chemicky syntetizovaných liekoch

12.09.2019 Notifikácia referátu č. 31 pre ranitidín (NDMA) (RN EK 25.11.2020, podmienky pre p.e. na jednorazové použitie a ostatné liekové formy)

22.02.2021 Rozhodnutie EK prehodnotenie pôvodného referátu pre sartany po všeobecnom referáte 5(3)

Súčasťou posúdenia konania o postúpení veci podľa článku 31 pre sartany s tetrazolovým kruhom bolo odporúčanie výboru, aby sa preskúmali podmienky pre sartany s tetrazolovým kruhom s cieľom zohľadniť odporúčania z článku 5 ods. 3 o nitrozamínoch. EK odoslala 29. júla 2020 list agentúre EMA, v ktorom požadovala posúdenie vplyvu výsledku posúdenia nitrozamínov podľa článku 5 ods. 3 prijatého 25. júna 2020 na základe stanoviska výboru CHMP z 31. januára 2019 na účely vedeckého posúdenia a preskúmania podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vzhľadom na antagonizmy receptora angiotenzínu II (sartany) obsahujúce tetrazolovú skupinu (EMEA/H/A-31/1471).

Každomesačne prichádzajú nové správy od MAH/EMA/zahraničných liekových agentúr o ďalších liekoch kontaminovaných NA a o nových NA (štruktúrne špecifických).



Nitrózoamíny (NA)

Výskyt a tvorba NA:

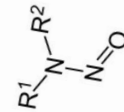
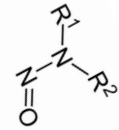
Životné prostredie: vo vzduchu pri spaľovaní a vo vode pri biologických procesoch

Jedlo: reakcia dusitanov s nitračnými amínmi (napr. mäso, ryby) pri vyšších teplotách.
Zníženie na základe princípov ALARA (EFSA).

Pitná voda: limity na účely analýzy

Kozmetika, cigaretový dym, nápoje

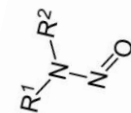
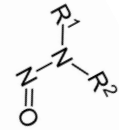
Veterinárne lieky: The Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in veterinary medicinal products (EMA/CVMP/SWP/377245/2016)



Nitrózoamíny (NA)

Tvorba v API

- Použitie dusitanových solí a esterov alebo iných nitračných látok v prítomnosti sekundárnych alebo terciárnych amínov v rovnakých/rôznych reakčných krokoch
- Vznik dusitanov pri oxidácii hydroxylamínu alebo uvoľnenie dusitanu z NO-aromatických prekursorov v prítomnosti sekundárneho alebo terciárneho amínu v rovnakom/rôznom reakčnom kroku
- Použitie dezinfikovanej vody (chlorácia, ozonizácia) v prítomnosti sekundárneho alebo terciárneho amínu v rovnakom/rôznom reakčnom kroku
- Oxidácia hydrazínov, hydrazidov, hydrazónov chlórnanom, vzduchom, kyslíkom, ozónom alebo peroxidmi. Použitie kontaminovaných východiskových surovín (rozpúšťadlá, reagenty, katalyzátory)
- Použitie kontaminovaných znovu použitých/recyklovaných materiálov (rozpúšťadlá, reagenty, katalyzátory)
- Použitie kontaminovaných východiskových surovín a medziproduktov, ktoré môžu obsahovať reziduá NA/NO-čínidiel
- Prenos NA, ktoré samovoľne vznikajú počas syntézy



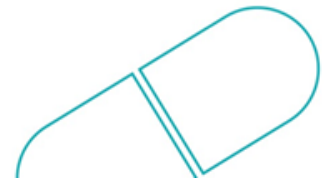
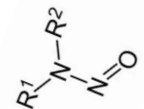
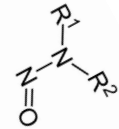
Nitrózoamíny (NA)

Tvorba v hotovom lieku

- Reakcia nitrózovateľnej dusíkovej skupiny v API alebo jeho nečistotách/degradačných produktoch s nitračným činidlom v pomocných látkach/zložkách lieku počas výroby lieku alebo skladovania
- Degradácia API (prítomnosť nitro-alkylových skupín, oxímov..) v prítomnosti exogénneho nitračného činidla
- Oxidácia hydrazínu alebo inej amino- skupiny prítomnej v API alebo jeho nečistotách/degradačných produktoch počas výroby alebo skladovania.
- Použitie určitých obalových materiálov (napr. vnútorný obal obsahujúci nitrocelulózu)
- Reakcia amínov extrahovaných z kvartérnych amóniových solí v živiciach (pri purifikácii) s NO-činidlami v kvapalnej fáze

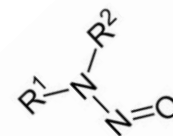
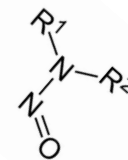
Aspekty súvisiace s GMP

- Skrížená kontaminácia kvôli rôznym výrobným procesom prebiehajúcim na rovnakej výrobní linke
- Prenos nečistôt medzi jednotlivými výrobnými krokmi pre chyby operátora alebo nedostatočne zaznamenané údaje o šaržiach
- Používanie kontaminovaných recyklovaných/znovu použitých materiálov, ktorých obnova sa získava od cudzích sprostredkovateľov, ktorí nepoznajú presné zloženie materiálov, ktoré spracovávajú



Call for review

09/2019: Počas referálu čl. 5(3) vznikla špecifická výzva pre syntetické lieky tzv. „call for review“. MAH syntetických liekov boli vyzvaní, aby preskúmali výrobný proces svojich API a hotových liekov s cieľom zistiť a znížiť riziko kontaminácie liekov NA nečistotami a aby o výsledku informovali regulačné authority. Z diskusie a výsledku referálu 5(3) vyplynulo, že do „call for review“ budú zahrnuté aj biologické lieky (môžu obsahovať chemické fragmenty, vznik NA počas výroby, balené do obalov obsahujúcich napr. nitrocelulózu).



Call for review

Call for review sa skladá z 3 krokov („steps“)

STEP 1 risk evaluation

31.03.2021 syntetické lieky

01.07.2021 biologické lieky

STEP 2 risk assessment/testing

STEP 3 risk mitigation measures

26.09.2022 syntetické lieky

01.07.2023 biologické lieky

Pre aké typy liekov prebieha Call for review?

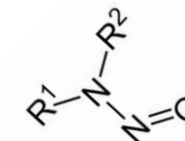
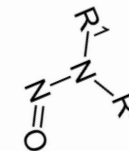
Chemické a biologické (ale výsledky referálu 5(3) sú aplikovateľné pre všetky typy liekov (aj tradičné rastlinné lieky (TRL), homeopatiká, rádiofarmaká).

TRL (Q1.12 CMDh PG)

Nie sú náznaky, žeby boli (tradičné) rastlinné lieky kontaminované nitrózoamínami (rastlinné látky ako také).

Nie sú zaradené do call for review (ale výsledky referálu 5(3) sú pre ne aplikovateľné a „risk evaluation“ vyžadujeme pri nových registráciách TRL).

Žiadatelia/MAH musia kriticky zhodnotiť možnosť kontaminácie (vedecká literatúra, reagentie, obalové materiály, pomocné látky, uchovávanie rastlinných látok/prípravkov a hotových TRL).



Call for review - STEP 1 risk evaluation (RE)

MAH majú zhodnotiť svoje lieky podľa odporúčaní sumarizovaných v dokumente *Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products*:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf

Výsledok RE sa má predložiť vo forme 2 templátov: „RISK“ (plus .xls tabuľka) a „NO RISK“

Templát sa posiela e-mailom relevantným NCA, ako príloha e-mailu.

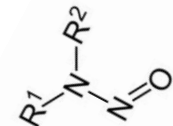
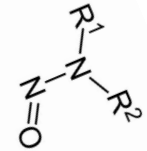
Zoznam adries NCA, kam treba výsledok RE poslať:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_412_2019_Rev.15_2021_12_clean_-_PG_to_MAHs_on_nitrosamines.pdf

SK adresa: nitrosamines@sukl.sk

Predmet e-mailu: *“Outcome of risk evaluation nitrosamines - Step 1”, “no risk” or “potential risk (DCP/MRP) number”*

Je možné spojiť viacero liekov do templátu (s rovnakým rizikom)



Call for review - STEP 2 risk assessment/testing

Ak je výsledkom STEP 1 „POTENTIAL RISK“ testovanie má byť vykonané na hotovom lieku podľa *Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products*

Templáty na referovanie výsledkov

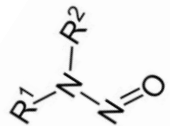
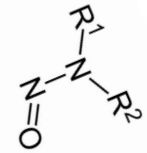
<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html>

„no nitrosamine detected“ and „nitrosamine detected“ (plus .xls tabuľka)

Predmet e-mailu má obsahovať *“Outcome of confirmatory testing nitrosamines - Step 2”* a procedurálne číslo.

Adresy na reportovanie výsledkov testovania sú rovnaké ako pre STEP 1

Lieky, ktoré nie sú uvedené na trh, nemajú výnimku z predloženia RA. Vo výnimočných prípadoch, ak hotový liek nie je vôbec vyrábaný (nie sú k dispozícii šarže na testovanie) sa akceptuje prehlásenie, že testovanie sa vykoná pred uvedením lieku na trh. RA/výsledky testovania/schválenie zmien musí prebehnúť pred uvedením lieku na trh (aj keď po deadlinoch pre STEP 2 a 3).



Call for review - STEP 2 risk assessment/testing

4 SCENÁRE PODĽA VÝSLEDKOV TESTOVANIA

A: known N-nitrosamine is present in a medicinal product and the N-nitrosamine level exceeds the AI limit based on ICH M7 principles (1 in a 100,000 lifetime risk). The same scenario applies where there is more than 1 known N-nitrosamine detected, and the total sum of the N-nitrosamines exceeds the AI limit of the most potent N-nitrosamine, or the sum of all detected N-nitrosamines exceeds the 1 in a 100,000 lifetime risk.

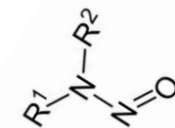
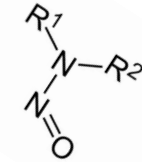
B: one known N-nitrosamine is present and the N-nitrosamine level does not exceed the AI limit based on ICH M7 principles (1 in a 100,000 lifetime risk), however the total N-nitrosamine content is more than 10% of the AI limit. The same scenario applies where there is more than 1 known N-nitrosamine detected, and the total sum of the N-nitrosamines does not exceed the AI limit of the most potent N-nitrosamine but is more than 10% of the AI limit, or the sum of all detected N-nitrosamines is below 1 in a 100,000 lifetime risk.

C: no N-nitrosamines have been identified or that the levels of the N-nitrosamine(s) detected are consistently below 10% of the limit based on ICH M7. The notification is recorded by the concerned Competent Authority and no further action is needed.

D: one or more new N-nitrosamine(s) have been detected. In order to decide which scenario (a, b, c) is applicable, an additional step is required to determine the limit of the new N-nitrosamine.

Lifetime excess cancer risk – Riziko prírastku prípadov rakoviny pri celožitvotnej expozícii

AI (acceptable intake) – prípustný/prijateľný príjem



Call for review - STEP 3 risk mitigation measures

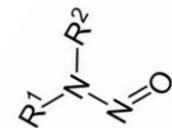
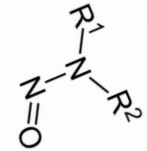
STEP 3: po identifikácii NA je potrebné zaviesť limity do špecifikácie/zmeniť výrobný postup a pod. podaním relevantnej ZMENY V REGISTRÁCI

26.09.2022 syntetické lieky

01.07.2023 biologické lieky

V prípade rovnakej zmeny pre viacero liekov registrovaných národne alebo pre MRP/DCP sa odporúča [worksharing \(WS\)](#).

Keď sa podá príslušná zmena (STEP3), má sa poslať notifikácia s predmetom “*Submission of variation- nitrosamines - Step 3*” na e-mailové adresy NCA v prílohe PG. Má sa uviesť proc. číslo zmeny, dátum podania a detaily o lieku.



NA v procese nových registrácií - DCP

V čase podania žiadosti:

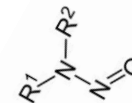
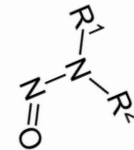
Musí byť predložený RE podľa princípov v Q&A; ak existuje potenciálne riziko prítomnosti NA, žiadatelia musia vykonať STEP 2 – testovanie a navrhnúť vhodné CAPAs počas posúdenia novej registrácie.

V čase posudzovania žiadosti:

Ak nebol predložený RE v pôvodnom dossieri, bude vyžadovaný počas posudzovania žiadosti ako MO (major objection). Ak existuje potenciálne riziko prítomnosti NA, je potrebné predložiť RA a výsledky testovania v rámci odpovedí ku D106. DCP má ostať v CS do času predloženia RA/výsledkov testovania. Nemajú sa predkladať čiastkové výsledky testovania/nekompletné údaje. Všetky otázky v súvislosti s NA musia byť vyriešené pred D210. Ak na D210 pretrvávajú nevyriešené otázky súvisiace s kvalitou lieku (NA), RMS spolu s CMS na základe posúdenia B/R rozhodnú o tom, či sa liek zaregistruje.

RE je súčasťou M1 (príloha v časti „additional data“) s referenciou do M3 (3.2.P.5.6 Justification of specification)

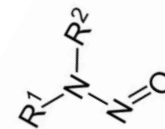
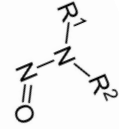
RA má byť predložený v M3.2



NA v procese nových registrácií – RUP/MRP/line extension (LE)

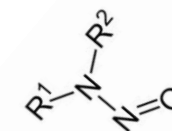
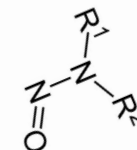
Nie je potrebné predkladať RE v čase podania žiadosti postupom MRP/RUP/LE, keďže pre registrované lieky platia všeobecné pravidlá stanovené v „call for review“.

Vo výnimočných prípadoch však môže RMS/CMS vyžadovať RE počas MRP/RUP/LE: ak ide o zmeny, ktoré môžu spadať do koreňových príčin vzniku NA definovaných v Q&A.



Úlohy CMDh

- Vypracovávanie guidance (CMDh Practical Guidance for MAH) a templátov pre NAPs
- Eskalovanie témy pri identifikácii nového NA, identifikovanie LMS (spravidla MS, ktorý ako prvý reportoval novú nečistotu) a príprava štandardnej otázky pre SWP o stanovení limitu AI (acceptable intake)
- Výzvy (listy) MAH, pri identifikovaní nového NA (*azitromycín*)
- Komentovanie dokumentov pripravených EMA a QWP vo vzťahu k NA; (**Nitrosamine Implementation Oversight Group, NIOG**: implementácia výsledku referátu 5(3), EMA/CMDh/EMA WP/EDQM/CHMP, aktualizácia guidelinov, interakcia s farmaceutickým priemyslom)
- Spolupráca s EMA na sumarizovaní priorít posúdenia limitov NA SWP kvôli vyťaženosti SWP
- Usmernenia k RN EK (aký typ zmeny podať na anuláciu podmienok, odloženie vykonateľnosti RN EK (ranitidíny)) komunikované v press release/minutes
- Interested parties (IP) meetings – platforma so zástupcami EÚ farmaceutického priemyslu 2x ročne v máji a decembri, odpovedanie na otázky IP (nielen o NA)



Úlohy ŠÚKL-u

Sledovanie mailboxu nitrosamines@sukl.sk: SRL a SI

Ukladanie/archivácia a kontrola v spolupráci s OPKL výsledky STEP 1/2/3 najmä pre národné a RMS lieky

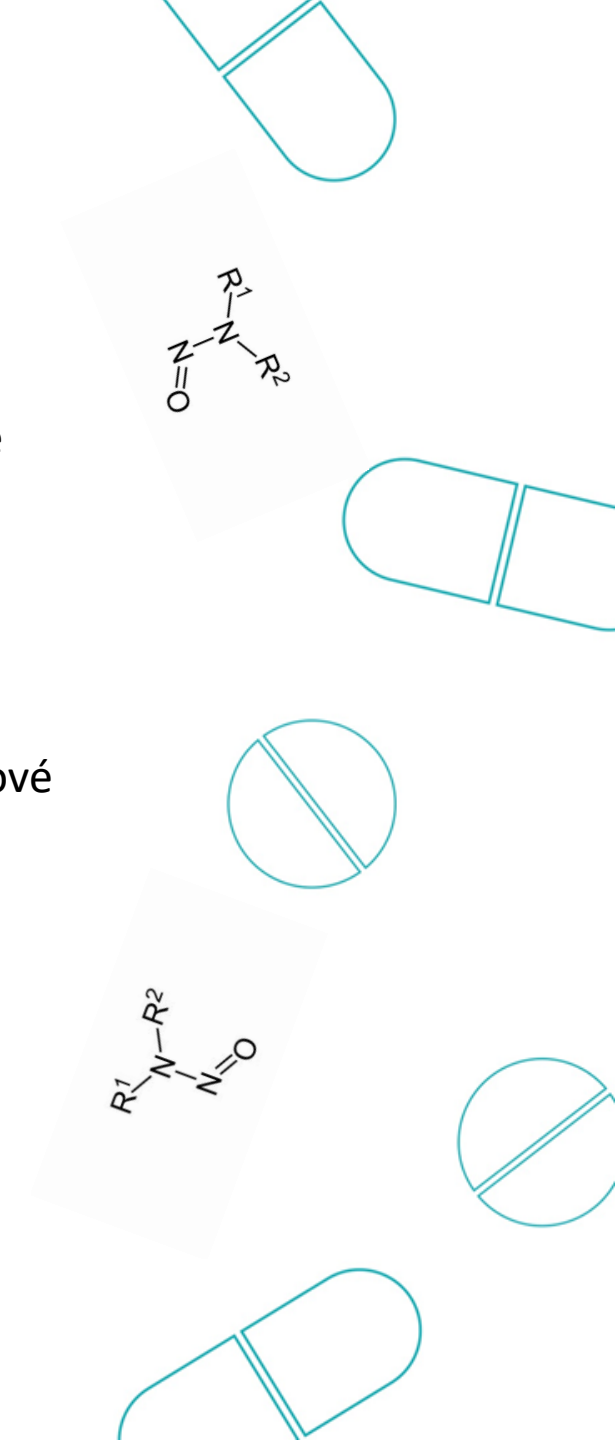
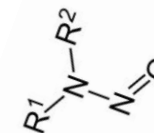
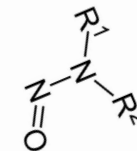
Reportovanie výsledkov *RE/RA* CMDh/EMA pre konkrétne liečivá/lieky (sartany/ranitidín/rifampicín/metformín/azitromycín...)

Výzvy MAH-om pre nové nečistoty po dohode na CMDh

Spolupráca so SI (RAN) pri sťahovaní liekov s rizikom kontaminácie NA (prekročené limity, nové nečistoty)

Verejná komunikácia ohľadom NA - Lessons learnt (2020)

https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/media/tlacove-spravy/lessons-learnt-skusenosti-ziskane-po-detekcii-nitrozoaminov-vliekoch?page_id=5375



Otázka zo SARAP-U:

Súčasná situácia súvisiaca s prítomnosťou nitrózoamínov v liekoch: sú/pripravujú sa nejaké aktualizované pokyny, usmernenia alebo kroky zo strany EMA?

1. CMDh/EMA o novinkách vo vzťahu k NA transparentne komunikujú na svojich webových stránkach. CMDh publikuje týždeň po každom zasadnutí press release, v ktorom verejne komunikuje najdôležitejšie témy. V máji 2022 sa o NA diskutovalo/schválilo nasledovne:

- Nový: *Template for the nitrosamine risk evaluation to be used in marketing authorisation applications* (Module 3.2.P.5.6) – **povinný od 01.07.2022**

- Aktualizácia *The CMDh practical guidance*

- Aktualizácia: *template for the notification of step 2 confirmatory testing outcome*

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_May_2022.pdf

2. Skupina NIOG (CMDh/EMA/CHMP/EDQM/WPs) publikuje meeting minutes, koordinuje činnosť s farmaceutickým priemyslom:

https://www.ema.europa.eu/en/search/search/ema_editorial_content/ema_event?search_api_views_fulltext=%22Nitrosamine+Implementation+Oversight+Group%22

3. Interested Party meetings: CMDh máva 2x do roka IP (MfE, AESGP, EFPIA...) meetingy (máj a december). V posledných rokoch sa diskutujú rôzne problémy s NA. Minutes sú verejne dostupné.

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/about-cmdh/contacts-with-representative-organisations.html>

4. Interested party meetings s QWP: 1-2x do roka. Diskusia o odborných aspektoch. Minutes nie sú verejné. Momentálne sa neplánuje principiálna zmena odporúčaní; časom so získanými údajmi sa rozhodne o aktualizáciách.

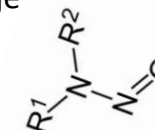
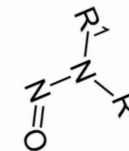
5. Kompletné informácie týkajúce sa NA na stránke CMDh

[hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html](https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html)

6. Kompletné informácie týkajúce sa NA na stránke EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

Momentálne sa pracuje na zefektívnení stanovovania limitov pre nové NA v SWP, stanovovanie priorít, keďže stúpa počet nových NA, a tým aj pracovná záťaž regulátorov.



Dôležité odkazy

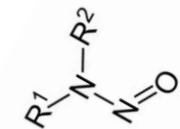
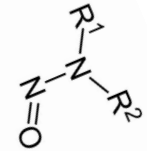
Pravidelne sledovať CMDh press release/minutes: komunikácia o aktuálnych NA aj iných nečistotách v liekov; výzvy na RA/testovanie

- **CMDh guidance a templáty**

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html>

- **Q&A on NA**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf



Ďakujem za pozornosť

miroslava.petrikova@sukl.sk

