**Držitelia rozhodnutí o registrácii liekov majú zhodnotiť riziko prítomnosti nitrózoamínov**

 September 2022

[**[zmeny od poslednej aktualizácie]**](https://www.sukl.sk/buxus/docs/zmeny_od_poslednej_aktualiza%CC%81cie.docx)

V súlade so [**stanoviskom Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP)**](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamine-impurities-outcome-article-53_en.pdf) podľa čl. 5 ods. 3 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 sú **držitelia rozhodnutí o registrácii humánnych liekov (ďalej len „držitelia“) obsahujúcich chemicky syntetizované liečivá alebo biologické liečivá vyzvaní, aby preskúmali výrobu svojich liekov s ohľadom na možnú prítomnosť nitrózoamínov.**

Držitelia majú spolupracovať s výrobcami liečiv (ďalej len "API") a hotových liekov, aby preskúmali výrobné postupy API a hotových liekov s ohľadom na opatrenia na zabránenie tvorby nitrózoamínov, ako aj kontaminácii alebo krížovej kontaminácii, berúc do úvahy znalosti výrobných procesov, ako aj potenciálne zdroje nitrózoamínových nečistôt.

Pre držiteľov liekov obsahujúcich sartany s tetrazolovým kruhom platia opatrenia, ktoré boli výsledkom postupu preskúmania (referálu) podľa [***článku 31 smernice 2001/83/ES***](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en). Viac informácií je k dispozícii na stránkach EMA (tu pripomíname, že podmienky, ktoré boli výsledkom tejto referálovej procedúry, musia byť splnené v lehotách stanovených v príslušnom [***rozhodnutí***](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190402144194/anx_144194_sk.pdf) Európskej komisie). Rovnako sa začalo samostatné preskúmanie liekov s obsahom liečiva ***[ranitidín](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products)***. CHMP odporučilo pozastavenie registrácií týchto liekov a stanovilo podmienky, po ktorých splnení dôjde k zrušeniu pozastavenia registrácie. Momentálne sa čaká na vydanie rozhodnutia Európskej komisie.

Pre lieky obsahujúce iné chemicky syntetizované liečivá ako sartany s tetrazolovým kruhom a ranitidínom a pre biologické lieky sa majú vykonať tieto kroky:

**Krok 1. Vyhodnotenie rizika**

Držitelia majú vykonať hodnotenie rizika svojich liekov obsahujúcich chemicky syntetizované API a biologické liečivá. Držitelia spolu s výrobcami API a hotových liekov sú povinní vykonávať hodnotenie rizík pomocou zásad riadenia rizík kvality, ako je uvedené v pokynoch ICH Q9. V rámci hodnotenia toxikológie, stratégie kontroly a zmien výrobných procesov majú byť pre liečivá použité princípy opísané v pokynoch ICH M7.

Držitelia majú stanoviť, v akom poradí budú hodnotiť riziko svojich liekov. Faktory, ktoré možno vziať do úvahy, sú uvedené vo zverejnenom dokumente [**„Otázky a odpovede“**](https://www.hma.eu/620.html). Pri liekoch označených ako vysoko prioritné má byť hodnotenie rizika vykonané okamžite.

Hodnotenie rizika dotknutých liekov má byť ukončené najneskôr do 6 mesiacov od uverejnenia tohto oznámenia na stránkach EMA, t. j. **do 31. 03. 2021 pre syntetické lieky a 01.07.2021 pre biologické lieky**. Držitelia majú o ukončení hodnotenia rizika informovať príslušné liekové agentúry, a to použitím templátov uverejnených na stránke CMDh („[**Step 1: response - no risk identified**](https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html)“ alebo „[**Step 1: response - risk identified (doc)“).**](https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html) Pre čisto národne a DCP/MRP registrované lieky v Slovenskej republike treba vyplnené templáty posielať na emailovú adresu nitrosamines@sukl.sk.

Ak je výsledkom hodnotenia zistené riziko prítomnosti nitrózoamínov, nasleduje krok 2.

**Krok 2. Potvrdzujúce testovanie**

V prípade, že je výsledkom hodnotenia rizika zistené riziko prítomnosti nitrózoamínov, má byť vykonané potvrdzujúce testovanie za použitia náležite validovaných citlivých analytických metód v súlade s prioritami, ktoré vyplývajú z hodnotenia rizík vykonaného v kroku 1. Lieky označené ako vysoko prioritné majú byť testované čo najskôr. Potvrdzujúce testovanie všetkých liekov, u ktorých bolo zistené riziko výskytu nitrózoamínov má byť ukončené čo najskôr.

Výsledok potvrdzujúceho testovania treba poslať ihneď po zistení pre čisto národne registrované lieky ŠÚKL-u (na emailovú adresu [**nitrosamines@sukl.sk**](mailto:nitrosamines@sukl.sk) ), v prípade MRP/DCP registrovaných liekov do RMS (v kópii všetky CMS) alebo v prípade centralizovane registrovaných liekov do EMA, a to použitím templátov uverejnených na stránke CMDh („[**Step 2: response - no nitrosamine detected**](https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html)“ alebo „[**Step 2: response - nitrosamine detected (doc)**](https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html)“.Emailové adresy liekových agentúr sú uvedené v dokumente „CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines“

**Krok 3. Zmeny v registrácii lieku**

Potrebné žiadosti o zmeny v dokumentácii kvality sa majú podať do 01.10.2023, a to štandardným spôsobom. **[Worksharing](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev28_2019_06_clean_Chapter_7.pdf)** sa dôrazne odporúča vo všetkých prípadoch, keď sa rovnaká zmena týka niekoľkých národne alebo MRP/DCP registrovaných liekov.

Ak zistenia naznačujú bezprostredné riziko pre verejné zdravie, vo všetkých krokoch treba lehoty skrátiť a bezodkladne informovať príslušné liekové agentúry.

Bližšie informácie, ktoré sa pravidelne aktualizujú, sú uvedené v dokumentoch uverejnených na stránkach **[CMDh](https://www.hma.eu/226.html)** a [**EMA**](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities-overview).