

ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI
referitoare la documentul
„Informații despre nitrozamine,
în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”

- Versiune consolidată, decembrie 2019 –

EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 2
20 decembrie, 2019

Cuprins

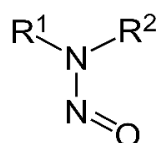
Introducere

1. Obligația de reevaluare se aplică tuturor medicamentelor? **(ACTUALIZAT)**
2. Ce criterii trebuie avute în vedere pentru stabilirea de priorități în vederea evaluării riscului?
3. În ce mod trebuie realizată evaluarea riscului?
4. În ce mod trebuie efectuate analizele de către DAPP și fabricanți?
5. Care este termenul la care DAPP sunt obligați să raporteze către autoritățile competente?
6. Ce limite se vor stabili pentru nivelul de impurități nitrozaminice depistate în orice medicament? **(pentru informații actualizate, vezi Întrebarea și Răspunsul nr. 16)**
7. Ce termene s-au stabilit pentru finalizarea evaluărilor?
8. Ce modificări sunt necesare la Autorizația de punere pe piață?
9. Ce responsabilități revin DAPP pentru substanțele active care dețin Dosar Standard al Substanței Active (DSSA) sau Certificat de conformitate cu monografiile din Farmacopeea Europeană (CEP)?
10. Ce măsuri de reglementare se iau în alte regiuni?
11. În ce mod vor asigura autoritățile de reglementare dialogul permanent cu industria? **(ACTUALIZAT)**
12. Ce cauze de bază au fost identificate pentru prezența nitrozaminelor? **(ACTUALIZAT)**
13. Care va fi modalitatea de abordare care se va aplica în cazul cererilor noi de autorizare pentru punere pe piață și a celor aflate în curs de desfășurare? **(NOU)**
14. Reevaluarea va viza și produsele biologice care conțin excipienți cu potențial de expunere la contaminare cu nitrozamine? **(NOU)**
15. Cum se procedează în cazul în care, după finalizarea etapei 1 și/sau 2, se identifică noi informații despre alte posibile cauze de bază? **(NOU)**
16. Ce limite se vor aplica referitor la prezența nitrozaminelor în medicamente în funcție de utilizarea pe durata de viață a medicamentului sau înainte de termenul de încheiere a acesteia? **(NOU)**

Introducere

Deținătorii de autorizații de punere pe piață (DAPP) pentru toate medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică trebuie să colaboreze cu fabricanții de astfel de substanțe active și produse finite în vederea evaluării riscului de apariție a impurităților nitrozaminice în medicamentele respective și să ia măsuri adecvate de reducere a riscurilor. Evaluările sunt necesare din cauza depistării de nitrozamine în unele medicamente care conțin substanțe active din clasa sartanilor și a reevaluării ulterioare realizate în urma declanșării procedurii de arbitraj conform prevederilor Art. 31 din Directiva 2001/83/CE¹, finalizate în luna aprilie 2019, precum și a fazei 1 a reevaluării efectuate de Comitetul EMA pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) în conformitate cu cerințele Art. 5 (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004², asupra prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică.

În cadrul prezentului document cu întrebări și răspunsuri precum și în documentele conexe, termenii „nitrozamină” și „N-nitrozamină” sunt folosiți în mod interschimbabil și sensul acestora trebuie interpretat ca referire la următoarea structură:



Acest document de întrebări și răspunsuri trebuie citit în coroborare cu documentul „INFORMAȚII DESPRE NITROZAMINE în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”³

1. Obligația de reevaluare se aplică tuturor medicamentelor? (ACTUALIZAT)

Reevaluarea se aplică tuturor medicamentelor de uz uman autorizate, care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică, inclusiv medicamentelor generice și celor care se eliberează fără prescripție medicală (over-the-counter = TC). Cu toate acestea, având în vedere numărul mare de medicamente autorizate,

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20121116>

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN>

³ https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/comunicat%20EMA_%20INFO%20RMA%20C8%20AII%20despre%20NITROZAMINE%20pt%20DAPP_SEPT2019.pdf

DAPP trebuie să aplice o abordare bazată pe riscuri și să stabilească priorități pentru evaluare și analizele de confirmare pe care urmează să le efectueze.

DAPP pentru sartani care conțin un inel de tetrazol (cele care fac obiectul procedurii de arbitraj în temeiul prevederilor Art.31) trebuie să respecte condițiile impuse în urma desfășurării procedurii de arbitraj. Cu toate acestea, având în vedere apariția și a altor cauze, ulterior finalizării procedurii, pentru produsele care conțin sartani cu un inel tetrazolic trebuie ținut cont și de acești factori suplimentari de risc.

2. Ce criterii trebuie avute în vedere pentru stabilirea de priorități în vederea evaluării riscului?

Fixarea de priorități este necesară DAPP în vederea stabilirii ordinii în care urmează să se realizeze evaluarea. În scopul stabilirii medicamentelor prioritare, DAPP pot aplica criterii precum doza maximă zilnică administrată, durata tratamentului, indicația terapeutică și numărul de pacienți tratați. De exemplu, medicamentele la care doza zilnică administrată este mai mare și cele pentru utilizare cronică pot avea prioritate.

Totodată, pentru efectuarea analizei medicamentelor identificate a fi în situație de risc, DAPP pot utiliza instrumente ca: Analiza efectelor modalităților de eșec (Failure Mode Effects Analysis =FMEA) și Modalitățile de eșec, Analiza efectelor și a nivelului critic al modalităților de eșec (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis = FMECA), conform celor prezentate în Ghidul ICH Q9 privind managementul riscului pentru calitate.

3. În ce mod trebuie realizată evaluarea riscului?

DAPP împreună cu fabricanții de substanțe active și produse finite obținute prin sinteză chimică sunt obligați să efectueze evaluări de risc cu aplicarea principiilor de gestionare a riscului pentru calitate, conform celor prezentate în Ghidul ICH Q9. Trebuie aplicate totodată principiile prezentate în Ghidul ICH M7 cu privire la evaluarea toxicologică, strategia de control și modificarea proceselor de fabricație a substanțelor active

Fabricanții de substanțe active și produse finite trebuie să pună la dispoziția DAPP informațiile necesare pentru evaluarea riscurilor. Dacă riscul de formare a impurităților nitrozaminice a fost evaluat încă din faza de dezvoltare a proceselor de fabricație a substanțelor active/produselor finite, informațiile reieșite din evaluare se pot utiliza ca suport pentru evaluarea de către DAPP.

DAPP și fabricanții trebuie să aibă în vedere următoarele:

- Există un risc de formare de nitrozamine în procesul de sinteză a substanței active, ținând cont de combinația folosită de reactivi, solvenți, catalizatori și materii prime, produși intermediari formați, impurități și produși de descompunere? (Consultați documentul „Informații adresat deținătorilor de

autorizație de punere pe piață cu solicitare de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică”.)

- Există un risc potențial de contaminare cu nitrozamine (derivat, de exemplu, din materialele recuperate folosite, precum solvenți, reactivi și catalizatori, echipamente, produși de descompunere, materii prime sau produși intermediari)?

- Există potențial de formare de nitrozamine în timpul fabricării produsului finit și/sau al păstrării acestuia pe toată durata sa de valabilitate?

DAPP și fabricanții trebuie să efectueze analize asupra unui număr reprezentativ de probe de materie primă, produși intermediari, substanță activă sau produs finit. Numărul de serii/probe analizate trebuie susținut cu argumente științifice.

4. În ce mod trebuie efectuate analizele de către DAPP și fabricanți?

La nivelul Rețelei Laboratoarelor Oficiale de Control al Medicamentelor (Official Medicines Control Laboratories=OMCL) s-au elaborat deja metodele de determinare a NDMA și NDEA la substanțele active din clasa sartanilor, care au fost puse la dispoziție ca material de referință pe website-ul Direcției Europene pentru Calitatea Medicamentelor și Sănătate (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare =EDQM)³. Acestea pot servi ca punct de plecare pentru elaborarea și validarea de metode analitice adecvate și în cazul altor substanțe active.

În funcție de procesul de fabricație utilizat, în medicamente pot fi prezente și alte nitrozamine. În cursul desfășurării procedurii de arbitraj conform prevederilor Art. 31 al Directivei 2001/83/CE, în sartani s-au identificat și unele dintre aceste nitrozamine (de exemplu, N-nitrozoetilizopropilamina - EIPNA, N-nitrozodiiizopropilamina - DIPNA și acidul 4- (metil) (nitrozo) amino) butanoic - NMBA); în legătură cu prezența altora dintre acestea (ca, de exemplu, N-nitrozodibutilamina - NDBA, N-nitrozometilfenilamina - NMPA)), cauza se presupune că s-ar baza pe procesul de fabricație a sartanului.

În consecință, înainte de efectuarea analizei, trebuie elaborate și validate metode analitice sensibile corespunzătoare pentru identificarea de nitrozamine specifice în medicamente care conțin alte substanțe active, în afară de sartani.

5. Care este termenul la care DAPP sunt obligați să raporteze către autoritățile competente?

Evaluarea riscurilor pentru toate medicamentele trebuie finalizată în termen de maximum 6 luni de la publicarea documentul „Informații adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață cu solicitare de evaluare a riscului prezenței de

³ <https://www.edqm.eu/>

impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică”, iar DAPP trebuie să informeze autoritățile competente în cauză în momentul în care au finalizat acțiunea de evaluare a riscului.

Deși trimiterea documentelor de evaluare a riscurilor nu este obligatorie, acestea trebuie puse la dispoziție, la cerere.

În cazul în care rezultatul evaluării indică un risc de prezență a nitrozaminelor, DAPP trebuie să treacă la Etapa a 2-a (vezi documentul „Informații adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață cu solicitare de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică”).

În plus, în situațiile în care analizele confirmă prezența unei impurități nitrozaminice, indiferent de cantitatea detectată, DAPP trebuie să informeze imediat autoritățile competente.

Riscul pentru pacienți trebuie evaluat imediat, trebuind totodată luate măsuri adecvate pentru evitarea sau reducerea la minimum a expunerii pacienților la nitrozamine.

Răspunsurile DAPP se transmit în formatul stabilit și prin intermediul punctelor de contact dedicate, conform prezentării acestora pe website-urile Agenției Europene a Medicamentului (EMA)⁴ și al Grupului de Coordonare pentru Procedurile de Recunoaștere Mutuală și Descentralizată–Uman (CMDh)⁵.

Pentru alte întrebări, se recomandă adresarea directă către autoritățile care au acordat autorizația.

6. Ce limite se vor stabili pentru nivelul de impurități nitrozaminice depistate în orice medicament? (pentru informații actualizate, vezi Întrebarea și Răspunsul nr. 16)

Ținând cont de numărul considerabil de substanțe active și produse finite implicate, se are încă în vedere stabilirea pe termen lung a unor limite acceptabile de nitrozamine pentru celelalte medicamente decât cele care conțin sartani.

Pentru efectuarea evaluărilor solicitate, DAPP li se recomandă, ca măsură temporară, ca, pe lângă criteriile de prioritizare evidențiate la întrebarea 2, să utilizeze abordarea prezentată în ghidul ICH M7, precum și principiile formulate referitor la evaluarea toxicologică expuse în raportul publicat⁶ privitor la reevaluarea întreprinsă conform cerințelor din Art. 31 al Directivei 2001/83/CE pentru sartani. În acest raport de evaluare realizat în temeiul dispozițiilor Art. 31 al Directivei 2001/83/CE, s-au stabilit dozele acceptabile de impurități NDMA și NDEA pe baza cărora trebuie stabilite limitele provizorii. Pe lângă acestea, în cadrul Grupului EMA de lucru pentru siguranță (Safety Working Party = SWP)

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en>

⁵ <https://www.hma.eu/cmdh.html>

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

s-au calculat și stabilit și alte Limite Acceptabile, aplicabile pentru impuritățile NMBA, DIPNA și EIPNA, care se pot consulta la adresa:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en.pdf

Indiferent de situație, DAPP trebuie să informeze autoritățile competente la depistarea unei nitrozamine într-un medicament, indiferent de cantitatea detectată.

7. Ce termene s-au stabilit pentru finalizarea evaluărilor?

Evaluarea riscurilor pentru toate medicamentele trebuie finalizată în maximum 6 luni de la publicarea prezentului document.

Analiza de confirmare trebuie demarată cât de repede posibil după identificarea riscului de prezență a nitrozaminei în cadrul evaluării riscurilor și trebuie începută imediat pentru produse.

Pentru toate medicamentele în cauză, analiza de confirmare și depunerea cererii de modificare la autorizațiile de fabricație trebuie finalizate în termen de maximum 3 ani de la publicarea prezentului document sau mai devreme, dacă acest lucru se justifică.

În caz de rezultate care indică un risc imediat pentru sănătatea publică, termenele prevăzute pentru finalizare trebuie scurtate iar autoritățile trebuie informate neîntârziat.

8. Ce modificări sunt necesare la Autorizația de punere pe piață?

În situația identificării necesității de modificare a procesului de fabricație și/sau a formulării produsului, DAPP trebuie să ia legătura cu autoritățile competente în vederea stabilirii tipului de variație necesară și să depună prompt o cerere în acest sens. Cererea de variație trebuie să conțină informații privind modificările aduse termenilor autorizației de punere pe piață (la Modulul 3 - 3.2.S și 3.2.P), Dosarului Standard al Substanței Active (DSSA) sau Certificatului de conformitate (CEP), necesare pentru modificarea metodei de fabricație sau de control al substanței active și/sau produsului finit. În cele ce urmează, se poate găsi o listă neexhaustivă de variații necesare pentru asigurarea aplicării unei strategii de control pentru prezența confirmată a nitrozaminelor în medicamente:

- Modificarea strategiei de control al procesului de fabricație a substanței active sau produșilor intermediari:

- pentru substanțele active bazate pe DSSA actualizat sau date complete prezentate în modulul 3.2.S., DAPP trebuie să depună cerere de variație de tip IB (B.I.a.4.f), pentru modificarea analizelor realizate în cursul procesului, cerere de variație de tip IB B.I.b.1.h. pentru modificarea parametrilor din specificațiile pentru un material de pornire/produs intermediar/reactiv;

- dacă modificarea privește partea restricționată din DSSA, se poate depune o cerere de variație de tip IB (B.I.a.2.e);

- deținătorii de CEP trebuie să depună cereri de variație la EDQM. Pentru substanțele active pentru care se deține CEP, versiunea actualizată a CEP trebuie depusă de DAPP printr-o cerere de variație de tip IA sau IB (B.III.1a).

- Modificarea procesului de fabricație:

- pentru substanțele active bazate pe DSSA actualizat sau date complete prezentate în modulul 3.2.S., DAPP trebuie să depună cerere de variație de tip II (B.I.a.2.b)

- deținătorii de CEP trebuie să depună cerere de modificare la EDQM. Versiunea actualizată a CEP trebuie depusă de DAPP printr-o cerere de variație de tip IA sau IB (B.III.1a).

- Modificarea specificației substanțelor active cu adaptarea secțiunilor 3.2.S.3.2 și 3.2.S.4.1.-5. :

- pentru substanțele active pentru care se deține CEP, deținătorii CEP trebuie să depună cerere de modificare la EDQM. Versiunea actualizată a CEP trebuie depusă de DAPP printr-o cerere de variație de tip IA sau IB (B.III.1a) și, dacă este necesar, specificațiile modificate trebuie introduse în dosar prin intermediul unei cereri de variație de tip IB (B.I.b.1.h).

- Modificarea specificației substanțelor active cu adaptarea secțiunilor 3.2.S.3.2 și 3.2.S.4.1.-5.:

- pentru substanțele active bazate pe DSSA sau date complete în modulul 3.2.S., DAPP trebuie să depună o cerere de variație de tip IB (B.I.b.1.h).

9. Ce responsabilități revin DAPP pentru substanțele active care dețin Dosar Standard al Substanței Active (DSSA) sau Certificat de conformitate cu monografiile din Farmacopeea Europeană (CEP)?

DAPP, deținătorii de autorizație de fabricație și fabricanții de substanțe active trebuie să colaboreze în vederea aplicării de măsuri de precauție pentru reducerea riscului de apariție a nitrozaminelor în timpul fabricației și depozitării tuturor medicamentelor care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică.

În conformitate cu prevederile Art. 46 din Directiva 2001/83/CE, DAPP trebuie să se asigure de efectuarea corespunzătoare a unor evaluări solide ale riscurilor de către deținătorii relevanți de autorizație de fabricație și fabricanții de substanțe active (inclusiv de către deținătorii de DSSA sau CEP).

10. Ce măsuri de reglementare se iau în alte regiuni?

Autoritățile de reglementare din UE cooperează cu partenerii internaționali din Statele Unite, Canada, Japonia, Elveția și alte țări în vederea limitării sau eliminării impurităților nitrozaminice din medicamente și pentru armonizarea cerințelor în acest sens. Pentru formularea de întrebări privind obligațiile de

reglementare din afara UE, vă rugăm să contactați autoritățile competente relevante.

11. În ce mod vor asigura autoritățile de reglementare dialogul permanent cu industria? (ACTUALIZAT)

EMA a lansat un exercițiu în care a antrenat experți din întreaga rețea de reglementare a UE, inclusiv autoritățile naționale, EDQM și Comisia Europeană pentru a stabili concluziile de perspectivă care se pot trage din depistarea de impurități nitrozaminice în sartani și pentru a face recomandări privitoare la prevenirea și gestionarea unor astfel de situații în viitor.

În cadrul acestui exercițiu, în perioada 4 - 5 noiembrie 2019, EMA a organizat o reuniune cu părțile interesate, inclusiv reprezentanți ai industriei farmaceutice, pentru stabilirea concluziilor reieșite ca urmare a experienței avute în cazul sartanilor.

Atelierul organizat a avut drept scop discutarea experiențelor desprinse din cazurile recente de identificare de impurități nitrozaminice în medicamentele care conțin sartani (blocați ai receptorilor de angiotensină).

12. Ce cauze de bază au fost identificate pentru prezența nitrozaminelor? (ACTUALIZAT)

Posibilele surse de impurități nitrozaminice identificate până acum sunt:

1. Utilizarea nitritului de sodiu (NaNO_2) sau a altor agenți de nitrozare, în prezența aminelor secundare, terțiare sau a sărurilor cuaternare de amoniu în aceleași diferite etape ale procesului de fabricație (în caz de posibilitate de transfer de la o etapă la alta).

2. Utilizarea nitritului de sodiu (NaNO_2) sau a altor agenți de nitrozare, în combinație cu reactivi, solvenți și catalizatori susceptibili de descompunere în amine secundare sau terțiare, în cadrul aceluiași etape sau a diferitor etape ale procesului (în caz de posibilitate de transfer de la o etapă la alta).

3. Utilizarea de materii prime contaminate în procesul de fabricație a substanței active (ca, de exemplu, solvenți, reactivi și catalizatori).

4. Utilizarea de materiale recuperate (ca, de exemplu, solvenți, reactivi și catalizatori), inclusiv în cadrul unor contracte externe cu terțe părți care nu cunosc conținutul materialelor pe care le prelucrează și procesele obișnuite de recuperare efectuate cu echipamente nespecializate.

5. Utilizarea de materii prime și intermediare contaminate procurate de la furnizori care utilizează procese sau materii prime care pot permite formarea nitrozaminei.

6. Contaminările încrucișate din cauza diferitelor procese desfășurate pe aceeași linie de producție și a erorilor de operare precum separările inadecvate de fază.

7. Procesele de descompunere a materiilor prime, intermediarilor și substanțelor active, inclusiv a celor induse de reactivitatea inerentă în combinație cu transferul de nitrit de sodiu (NaNO_2) sau alți agenți de nitrozare. Acest fenomen se poate produce și în timpul formulării sau depozitării produsului finit.

8. Utilizarea anumitor materiale de ambalare. De exemplu, într-un caz s-a observat contaminare cu nitrozamină într-un produs finit depozitat ambalat în blister, ceea ce a condus la ipoteza conform căreia folia de căptușire care conține grund de imprimare cu nitroceluloză poate reacționa cu aminele din cerneala de tipărire, conducând astfel la formare de nitrozamine, care, în anumite condiții ale procesului de ambalare, ar fi transferate asupra medicamentului.

13. Care va fi modalitatea de abordare care se va aplica în cazul cererilor noi de autorizare pentru punere pe piață și a celor aflate în curs de desfășurare? (NOU)

Posibila prezență a nitrozaminelor va fi evaluată în cadrul cererii de autorizare de punere pe piață astfel:

• În faza de depunere a cererii:

- Solicitanții sunt obligați să depună un raport de evaluare a riscurilor conform principiilor enunțate la pasul 1 prevăzut în documentul „Informații adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață cu solicitare de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică”.
- În situația identificării unui risc de prezență a nitrozaminelor chiar din această etapă, solicitanții trebuie să transmită rezultatul evaluării riscurilor din care să se evidențieze impactul asupra echilibrului beneficiu-risc al medicamentului precum și o strategie de reducere a riscurilor. Totodată, conform celor menționate la pasul 2 din documentul „Informații adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață cu solicitare de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică”, solicitanții trebuie să prezinte și planuri sau date referitoare la analizele de confirmare
- În situația în care, la depunerea cererii de autorizare, solicitanții nu au prezentat și un astfel de raport de evaluare a riscurilor și, dacă este cazul, planuri de efectuare a analizelor de confirmare, acestea trebuie prezentate în cursul procedurii de evaluare a cererii de autorizație de punere pe piață.

• În faza de evaluare a cererii de autorizație de punere pe piață:

- În situația în care, la depunerea cererii de autorizare, nu s-a prezentat și acest raport de evaluare a riscurilor acesta trebuie transmis în cursul procedurii de evaluare. Evaluarea riscurilor trebuie în mod adecvat susținută cu documente și, dacă este cazul, în cazul identificării unui posibil risc de prezență a nitrozaminelor, de rezultate ale analizelor de confirmare.

Aceste informații trebuie transmise în cadrul răspunsurilor la lista de întrebări.

- Dacă, la această etapă, solicitantul nu este în măsură să ofere informații și justificări satisfăcătoare cu privire la profilul beneficiu-risc al medicamentului, în funcție de pe stadiul procedurii de evaluare a cererii de autorizare, în lista de întrebări suplimentare/probleme restante se va include și o solicitare de evaluare în continuare a riscului de prezență a nitrozaminelor.
- Înainte de formularea avizului final privind acordarea APP trebuie soluționate toate problemele restante.
- În cazul în care, la momentul formulării avizului final privind acordarea APP, posibilitatea prezenței de nitrozamine în medicament nu a fost evaluată, acest aspect este avut în vedere la evaluarea raportului beneficiu/risc al medicamentului, putând afecta decizia de acordare a autorizației de punere pe piață.

Notă: În scopul prezentului punct, vă rugăm să consultați definiția de mai jos:
Evaluarea riscurilor: toate activitățile din etapa 1.
Evaluarea riscurilor: toate activitățile din etapele 2 și 3.

14. Reevaluarea va viza și produsele biologice care conțin excipienți cu potențial de expunere la contaminare cu nitrozamine? (NOU)

Prezenta solicitare de reevaluare se aplică numai medicamentelor de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică. În cadrul procedurii de arbitraj prevăzute în art. 5 alineatul (3) al Regulamentului 726/2004, Comitetul EMA pentru medicamente de uz uman (CHMP) va evalua toate datele științifice disponibile cu privire la impuritățile nitrozaminice, urmând totodată să analizeze oportunitatea lărgirii domeniului de aplicare al acestei reevaluări și la alte medicamente decât cele care conțin substanțe active și/sau excipienți obținuți prin sinteză chimică. Cu toate acestea, în cazul identificării, de către DAPP sau fabricanți, a unor impurități nitrozaminice în medicamente care nu sunt fabricate prin sinteză chimică, inclusiv în produse biologice, aceștia trebuie să informeze imediat autoritățile competente.

15. Cum se procedează în cazul în care, după finalizarea etapei 1 și/sau 2, se identifică noi informații despre alte posibile cauze de bază? (NOU)

Odată finalizate etapele 1 și 2, DAPP și fabricanții de substanțe active și produse finite trebuie să mențină calitatea produsului pe tot parcursul ciclului de viață a acestuia, aceștia trebuind prin urmare să analizeze rezultatul evaluării și analizelor efectuate, pe măsura apariției de noi date referitoare la posibilele cauze principale pentru formarea de/ contaminarea cu nitrozamine și în momentul

aparitiei unor astfel de informatii. În funcție de nivelul riscului identificat și de impactul acestuia, pentru efectuarea evaluării de risc și a analizelor aferente referitoare la riscurile nou identificate trebuie stabilite termene corespunzătoare. EMA și CMDh vor continua să publice pe propriile website-uri toate sursele recent identificate de impurități nitrozaminice.

16. Ce limite se vor aplica referitor la prezența nitrozaminelor în medicamente în funcție de utilizarea pe durata de viață a medicamentului sau înainte de termenul de încheiere a acesteia? (NOU)

În prezent, demersul de stabilire a valorilor limită pe termen lung pentru impuritățile nitrozaminice conținute în alte medicamente în afara sartanilor este încă în desfășurare.

Pentru orice cazuri noi de detectare a impurităților nitrozaminice într-un medicament, în așteptarea rezultatului procedurii desfășurate de CHMP conform prevederilor art. 5 (3) al Regulamentului 726/2004, DAPP li se recomandă să aplice limite provizorii calculate pentru un tratament pe întreaga durată de viață și bazate pe doza maximă zilnică de medicament. Pentru impuritățile NDMA și NDEA, aceste limite provizorii (IL) sunt definite în raportul de evaluare aferent procedurii de arbitraj în temeiul art. 31 din Directiva 2001/83. În plus, în tabelul de mai jos sunt sintetizate limite provizorii suplimentare pentru NMBA, NDBA, DIPNA și EIPNA, calculate de Grupul de lucru pentru siguranță (SWP) al EMA și aprobate de CHMP și CMDh, acestea fiind disponibile ca referință la adresa:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en.pdf
(valoarea calculată a NDBA nu a fost publicată încă).

Nitrozamine	Limită provizorie* (LP)
NDMA, NMBA	96 ng/zi
NDEA, NDBA, DIPNA, EIPNA	26,5 ng/zi

* Aceste valori nu se aplică seriilor în care s-au identificat simultan mai multe N-nitrozamine din cele enumerate; astfel de serii trebuie respinse.

În situația nedepășirii acestei limite provizorii, autoritățile competente trebuie informate cu privire la nivelurile impurităților detectate (vezi Întrebarea 6). Totodată, DAPP trebuie să aplice recomandările cuprinse în Notificarea către DAPP prin implementarea etapelor 1 și 2, conform celor prezentate în Notificare. În cazul depășirii limitelor provizorie stabilite pentru medicamentele care necesită perioadă limitată de tratament sau tratament intermitent (ca, de exemplu, o dată pe săptămână), ca limită provizorie ajustată se pot utiliza expuneri zilnice mai mari. Pentru calcularea limitelor provizorii ajustate pentru impuritățile

prezente în medicamentele administrate pe perioade mai scurte decât durata de viață a medicamentului (Less Than Lifetime = LTL), se poate utiliza metoda prezentată în ghidul ICH M7, ca în tabelul următor:

Durata	1 zi - 1 lună	1 lună – 1 an	1 an - 10 ani	10 ani - durata de viață a medicamentului
Doză zilnică	80 x LP	13,3 x LP	6,7 x LP	LP

Abordarea bazată pe risc se aplică tuturor căilor de administrare iar corecțiile limitelor provizorii nu sunt în general justificate, cu excepția situațiilor în care există date care justifică diferențe specifice căii de administrare și care trebuie evaluate de la caz la caz.

În cazul detectării de impurități nitrozaminice, se raportează nivelurile acestora exprimate în *ng* și *ppm*, precum și calculele relevante utilizate pentru descrierea posibilei expuneri la nitrozamina detectată pe baza dozei maxime zilnice și a duratei de tratament conform RCP. Dacă informațiile din RCP sunt diferite de la un stat membru la altul, atunci trebuie furnizate calculele pentru fiecare expunere maximă diferită. Ulterior, aceste expuneri trebuie comparate cu metodele de calcul bazate pe durata de viață sau mai puțin decât durata de viață a medicamentului, stabilite în tabelul de mai sus. Pentru a permite analiza și verificarea calculelor, trebuie furnizate detalii suficiente.

Indiferent de situație, DAPP trebuie să țină cont și de Notificarea către DAPP prin implementarea etapelor 1 și 2, conform celor prezentate în Notificare.

În procesul de fabricație a propriului medicament, DAPP trebuie să ia întotdeauna măsuri de precauție în vederea reducerii riscului de formare/prezență a impurităților nitrozaminice.