

În atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață

În cadrul măsurilor aplicate la nivelul întregii UE ca urmare a rezultatului evaluării efectuate de Comitetul EMA pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) în conformitate cu cerințele Art. 5 (3) (temeiul legal al așa-numitei „proceduri de arbitraj”), începând din luna septembrie 2019 este în curs de desfășurare procesul de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în toate medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică.

În acest context, în luna iulie 2020, solicitarea de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice a fost extinsă și la medicamentele care conțin substanțe active de natură biologică.

În consecință, Deținătorii de autorizație de punere pe piață (DAPP) pentru toate medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică și substanțe biologice au obligația de a evalua riscul de apariție a impurităților nitrozaminice și de a lua măsuri adecvate de reducere a acestora în medicamentele respective. Procesul de evaluare a riscului de prezență a impurităților nitrozaminice se realizează în trei etape consecutive și anume:

Etapa 1 – Evaluarea riscului

Etapa 2 – Analiza de confirmare

Etapa 3 – Actualizarea APP

Rețeaua europeană de reglementare în domeniul medicamentului în ansamblul acesteia și ANMDDMR - membră al acestei rețele, încurajează prezentarea de către DAPP a rezultatul Etapei 1 înainte de termenele limită stabilite în cazul finalizării procesului de evaluare sau al identificării unui risc.

În situația confirmării prezenței nitrozaminelor, indiferent de cantitatea detectată, informarea de către DAPP a ANMDDMR pentru medicamentele autorizate prin procedură națională sau a EMA pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată trebuie realizată cât mai curând posibil.

Totodată DAPP trebuie să evalueze riscul imediat pentru pacienți și să ia măsurile adecvate de evitare sau reducere la minimum a gradului de expunere a pacienților la nitrozamine.

Indiferent de etapa procesului de evaluare, în cazul în care rezultatele indică prezența unui risc imediat pentru sănătatea publică, termenele trebuie scurtate, iar DAPP trebuie să informeze autoritățile imediat.

Procesul de evaluare a riscului prezentei impurităților nitrozaminice în toate medicamentele de uz uman, indiferent de natura substanței active conținute (de natură biologică sau obținute prin sinteză chimică) se desfășoară astfel:

Etapa 1 – Evaluarea riscului

Efectuarea unei evaluări a riscului în vederea identificării de substanțe active sau produse finite în situație de risc de formare de N-nitrozamine sau contaminare (încrucișată) și raportarea rezultatului evaluării până la data de:

- 31 martie 2021, pentru medicamentele cu substanțe active obținute prin sinteză chimică
- 1 iulie 2021 pentru medicamentele care conțin substanțe biologice active.

Pentru situațiile de identificare a unui risc la nivelul substanței active, DAPP vor transmite formularul de răspuns aferent Etapei 1 și trec la Etapa a 2-a a procesului de evaluare - testarea de confirmare a produsului finit.

Pentru situațiile în care nu a fost identificat nici un risc la nivelul substanței active, DAPP vor face o evaluare a riscului pentru produsul finit și vor transmite rezultatul Etapei 1 numai în cazul în care au ajuns la o concluzie finală privitoare la substanța activă și produsul finit.

DAPP pot transmite o singură notificare, prin e-mail la adresa nitrozamine@anm.ro, în care să grupeze medicamentele pentru care s-au obținut rezultate identice la Etapa 1 de evaluare. Pentru mai multe informații, consultați Documentul cu Întrebări și Răspunsuri referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață” publicat la adresa: [Questions and answers for marketing authorisation holders / applicants on the CHMP opinion for the Article 5\(3\) referral](#).

Pentru transmiterea răspunsurilor, DAPP trebuie să utilizeze următoarele formulare, indiferent de natura substanței active conținute (de natură biologică sau obținute prin sinteză chimică):

- Etapa 1 – Formular pentru neidentificarea niciunui risc
- Etapa 1 – Formular pentru identificare de risc (doc.)
- Etapa 1 – Formular pentru identificare de risc (xls.)

Formularele pot fi descarcate la adresa : <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/informatii-despre-nitrozamine-pentru-dapp/>

Etapa 2: Analiza de confirmare

Medicamentele la care s-a identificat riscul formării de N-nitrozamină sau contaminare (încrucișată) se vor testa suplimentar în vederea confirmării și se va raporta prezența confirmată a impurităților nitrozaminice cât mai urgent.

Pentru mai multe informații referitoare la dezvoltarea de metode analitice, consultați Documentul cu Întrebări și Răspunsuri referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață” publicat la adresa [Questions and answers for marketing authorisation holders / applicants on the CHMP opinion for the Article 5\(3\) referral](#) .

Pentru transmiterea răspunsurilor, DAPP trebuie să utilizeze următoarele formulare, indiferent de natura substanței active conținute (de natură biologică sau obținute prin sinteză chimică):

- Etapa 2 – Formular pentru nedetectarea niciunei impurități nitrozaminice
- Etapa 2 – Formular pentru detectarea de impurități nitrozaminice (doc.)
- Etapa 2 – Formular pentru detectarea de impurități nitrozaminice (xls.)

Formularele pot fi descarcate la adresa : <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/informatii-despre-nitrozamine-pentru-dapp/>

Etapa 3 – Actualizarea APP

Pentru modificări ale procesului de fabricație considerate necesare ca urmare a acestor evaluări, se vor depune cereri de variație a APP prin intermediul procedurilor standard de reglementare.

DAPP trebuie să finalizeze Etapa a 2-a analiza de confirmare și să depună cererile de variație până la data de:

- 26 septembrie 2022, pentru medicamentele cu substanțe active obținute prin sinteză chimică
- 1 iulie 2023, pentru medicamentele care conțin substanțe biologice active.

Pentru încadrarea în aceste termene, este necesar ca activitățile Etapei 2 – analiza de confirmare să se efectueze cu suficient timp în avans.

Întrebări și Răspunsuri

În vederea punerii în aplicare a prevederilor opiniei CHMP conform cerințelor Art. 5 (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP are la dispoziție un document cu întrebări și răspunsuri, care oferă informații și recomandări privitoare la următoarele:

- rezultatul procedurii de arbitraj în temeiul prevederilor Art. 5(3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;
- instrucțiuni, obiective și calendarul procesului de evaluare a medicamentului;
- principii și metodologie pentru analiza de confirmare și testarea la eliberare;
- modalități de determinare a limitelor acceptabile pentru impuritățile nitrozaminice;
- variații la termenii APP și cerințe privitoare la noile cereri;
- rezultatul evaluării realizate în cadrul procedurii de arbitraj în temeiul prevederilor art. 5 (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și relația acestuia cu raportul publicat recent referitor la cunoștințele și experiența acumulată în ceea ce privește prezența nitrozaminelor în medicamentele care conțin sartani.

Document cu **Întrebări și răspunsuri** referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”

[Nitrosamines EMEA-H-A5\(3\)-1490 - Questions and answers on 'Information on nitrosamines for marketing authorisation holders' \(PDF/465.67 KB\)](#)

Pentru informații specifice suplimentare cu privire la medicamentele autorizate prin procedură națională (inclusiv MRP / DCP), CMDh a elaborat un ghid practic, disponibil la adresa:

[CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products \(incl. MRP/DCP\) in relation to the Art. 5\(3\) Referral on Nitrosamines](#) (August 2020) [[Tracked](#)]