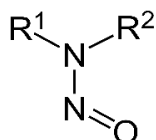


ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI
referitoare la documentul
„Informații despre nitrozamine,
în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață ”

EMA, 19 Septembrie 2019

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/CE, 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. 726/2004, 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 cu 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.

1. Obligația de reevaluare se aplică tuturor medicamentelor?

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 =

OTC). Cu toate acestea, având în vedere numărul mare de medicamente autorizate, 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.

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 despre nitrozamine, în atenția DAPP.)

- 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). 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-nitrozoetilpropilamina - 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 despre nitrozamine, în atenția DAPP, 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 despre nitrozamine, în atenția DAPP).

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.

La momentul potrivit, se vor oferi instrucțiuni suplimentare în acest sens, după care întrebările suplimentare trebuie adresate direct autorităților de reglementare.

6. Ce limite se vor stabili pentru nivelul de impurități nitrozaminice depistate în orice medicament?

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 publicat privitor la reevaluarea întreprinsă conform cerințelor din Art. 31 al Directivei 2001/83/CE pentru sartani. În raportul de evaluare realizat conform celor stipulate în 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) 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. 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?

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, EMA intenționează să organizeze un workshop până la sfârșitul anului 2019, în care părțile interesate, inclusiv reprezentanții industriei farmaceutice, să poată face schimb de cunoștințe și experiență. EMA va transmite invitații de participare și către asociațiile din industrie și va oferi informații suplimentare prin intermediul asociațiilor comerciale din UE la o dată mai apropiată de data de desfășurare a workshop-ului.