

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANM DMR) prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) cu informații adresate deținătorilor de autorizații de punere pe piață, cărora li se solicită să evalueze riscul prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică

INFORMAȚII DESPRE NITROZAMINE

in atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață

Solicitare de evaluare a riscului prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică

EMA, 19 septembrie 2019

Istoric

În luna iunie 2018, autoritățile din UE au luat cunoștință de prezența unei impurități nitrozaminice, N-nitrozodimetilamină (NDMA), în substanța activă valsartan provenită de la un fabricant de substanțe active (SA). Ulterior, s-a detectat și o altă impuritate nitrozaminică, N-nitrozodietilamina (NDEA), cu implicarea și a altor substanțe active din clasa sartanilor, provenite de la mai mulți fabricanți de substanțe active. NDMA și NDEA aparțin categoriei de substanțe cu potențial cancerigen la om, prezența acestora în componența sartanilor fiind neașteptată la vremea respectivă.

În urma unei reevaluări întreprinse conform prevederilor Art. 31 al Directivei 2001/83/CE asupra clasei de sartani cu risc de impurități nitrozaminice (sartanii care conțin un inel tetrazolic)¹, s-a concluzionat cu privire la necesitatea ca fabricanții să-și evalueze procesele de fabricație și să opereze modificările necesare pentru reducerea la minimum posibil a nivelului de impurități nitrozaminice. În plus, s-au stabilit limite stricte pentru nivelul de nitrozamine conținut în aceste medicamente.

Rezultatele acestei evaluări arată probabilitatea prezenței de impurități nitrozaminice și în substanțele active ale altor medicamente (în afara sartanilor), în funcție de procesele de fabricație a SA și produsului finit.

Totodată, trebuie menționată depistarea unor urme de NDMA și în clorhidratul de pioglitazonă provenit de la un fabricant de SA. Întrucât, în acest caz, nivelurile de impurități nitrozaminice s-au încadrat în limitele stabilite temporar în urma re-

¹ Vezi traducerea comunicatelor de presă ale EMA cu privire la aceste reevaluări, publicate pe site-ul ANM DMR (<https://www.anm.ro/agentie/comunicate-de-presa/>)

evaluării sartanilor, nu s-a considerat necesară întreprinderea niciunei acțiuni de reglementare. Ca măsură de precauție, companiilor care utilizează anumiți reactivi pentru fabricarea pioglitazonei li s-a solicitat să realizeze analize ale propriilor produse și verificări ale proceselor de fabricație, astfel încât să se excludă prezența impurităților nitrozaminice. Mai recent, prezența de impurități nitrozaminice a fost identificată și în serii de ranitidină, ceea ce a determinat declanșarea unei reevaluări la nivelul întregii UE.

În afara clasei de sartani cu inel tetrazolic, la marea majoritate a SA formarea de impurități nitrozaminice în cursul procesului de fabricație este neașteptată. Cu toate acestea, în prezent se cunoaște faptul că aceste impurități se pot forma în timpul fabricației în anumite condiții și la utilizarea anumitor solvenți, reactivi și altor materii prime. În plus, există și posibilitatea transferului de impurități în timpul procesului de fabricație, în situațiile de utilizare a unor echipamente sau reactivi deja contaminați. Pe lângă aceasta, în cazurile de formare sau transfer de nitrozamine în procesul de fabricație, acestea trebuie de obicei controlate și eliminate în timpul procesului de fabricație. Prin urmare, în ciuda riscului redus de apariție a nitrozaminelor, deținătorilor de autorizație de punere pe piață (DAPP) li se solicită să aplice măsuri de precauție menite să reducă riscul de formare sau prezență a impurităților nitrozaminice în procesul de fabricație a tuturor medicamentelor care conțin SA obținute prin sinteză chimică.

EMA și autoritățile naționale competente ale UE vor monitoriza și studia în continuare prezența de impurități nitrozaminice în medicamente și vor analiza ce alte SA, procese de fabricație sau materiale utilizate în timpul fabricației (dacă există) prezintă potențial de mărire a riscului de apariție a impurităților nitrozaminice.

Autoritățile de reglementare din UE vor coopera mai departe cu partenerii internaționali și vor colabora cu DAPP în vederea identificării de soluții rapide pentru rezolvarea oricăror probleme constatate.

În luna septembrie 2019, s-a considerat că opinia științifică a Comitetului EMA pentru medicamente de uz uman (Committee Medicinal Products for Human Use = CHMP), în conformitate cu prevederile Art. 5 (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, prezintă interes pentru sănătatea publică.

Responsabilitățile DAPP

DAPP le revine responsabilitatea de a se asigura că propriile medicamente sunt fabricate în conformitate cu cerințele Directivei 2001/83/CE. DAPP răspund de calitatea, siguranța și eficacitatea propriilor produse, inclusiv de calitatea SA, excipienților și materiilor prime utilizate pentru fabricarea produselor finite. Prin urmare, DAPP trebuie să se asigure (prin acorduri privind calitatea) că atât ei cât și deținătorul autorizației de fabricație au acces la informații relevante de la producătorii de SA referitor la potențialul de formare a impurităților nitrozaminice și de contaminare încrucișată.

Totodată, deținătorilor de autorizație de fabricație li se reamintește responsabilitatea care le revine privitor la asigurarea utilizării de SA fabricate cu respectarea regulilor de bună practică de fabricație (BPF) pentru substanțe active.

Fabricanții trebuie să pună la dispoziția DAPP informațiile necesare în vederea evaluării riscurilor. Chiar și pentru produsele care dețin un Dosar Standard al Substanței Active (Active Substance Master File = ASMF) și Certificat de Conformitate cu Monografiile Farmacopeii Europene (Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia = CEP) care conțin informații care nu sunt disponibile DAPP, DAPP răspunde de efectuarea corespunzătoare de către deținătorul de ASMF sau CEP a unor evaluări solide de risc, care să permită DAPP să-și asume responsabilitatea pentru calitatea substanței active și a produsului finit.

Potențiale surse de apariție a impurităților nitrozaminice

În cadrul reevaluării sartinilor conform prevederilor Art. 31 din Directiva 2001/83/CE, s-au identificat o serie de cauze principale pentru formarea și contaminarea cu nitrozamină.

1. În anumite condiții de prelucrare și în prezența anumitor tipuri de materii prime, materiale de pornire și materiale intermediare, în timpul procesului de fabricație a SA se pot forma impurități nitrozaminice, care pot să nu fie complet eliminate în etapele ulterioare ale procesului de fabricație a SA.
2. O posibilă cauză de formare a nitrozaminei este utilizarea nitritului de sodiu (NaNO_2) sau a altor nitriți, în prezența aminelor secundare sau terțiare. Aminele secundare pot fi prezente în reactivi și solvenți, sub formă de impurități sau produși de descompunere. De asemenea, acestea pot fi conținute de reactivi, solvenți, substanțe active, produși de descompunere a acestora și structuri precursoră. De exemplu, solvenții amidici se pot descompune în amine secundare, care constituie surse cunoscute de formare a nitrozaminelor (precum *N,N*-dimetilformamida [DMF], *N*-metilpirolidona [NMP] sau *N,N*-dimetilacetamida [DMA]).

Aminele terțiare conțin baze comune cu capacitate deja observată de formare a nitrozaminei (adică trietilamină, diizopropiletilamină [baza lui Hunig = DIPEA]). Cu toate acestea, în procesele de fabricație se folosesc uneori alte baze, mai puțin obișnuite, ca, de exemplu *N*-metilmorfolina (NMM), tributilamina (TBA) și multe altele, care ar duce la formarea de diferite nitrozamine. Totodată, aminele terțiare sunt grupuri funcționale comune conținute de multe substanțe active și precursori ai acestora.

Aminele secundare și terțiare pot fi prezente și sub formă de impurități în sărurile cuaternare de amoniu sau produșii de degradare ai acestora precum bromura de tetrabutilamoniu (TBAB) sau chiar în amine primare precum monoetilamina.

Această listă de surse potențiale de nitrozamine în substanțele active nu este exhaustivă, putând exista mulți alți reactivi aminici, catalizatori sau solvenți

utilizați pentru medierea unei serii de transformări de sinteză. Din punctul de vedere al riscului potențial de formare a nitrozaminei, trebuie avuți în vedere și alți reactivi cu funcționalitate aminică.

În majoritatea cazurilor confirmate de contaminare a substanțelor active cu nitrozamină de până acum, sursa de nitriți și amine au fost utilizate în cadrul aceleiași etape de fabricație. Cu toate acestea, s-au identificat și alte cazuri, în care, în ciuda efectuării de operații extinse de purificare, nitritul de sodiu utilizat ca reactiv într-o etapă a fost transferat către etapele ulterioare, acesta reacționând cu o amină și generând astfel o impuritate nitrozaminică. Transferul nitritului de sodiu de la o etapă de fabricație la alta neputând fi în totalitate exclus, trebuie considerat că toate procesele în care se utilizează nitritul de sodiu (sau alte surse de nitriți) prezintă risc de producere a impurităților nitrozaminice, dacă aminele sunt prezente în orice etapă de sinteză (vezi exemplele de mai sus).

3. Apariția de nitrozamine în SA poate fi cauzată și de utilizarea în procesul de fabricație a unor materii prime contaminate. Solvenții, reactivii și catalizatorii reciclați pot prezenta risc de formare a nitrozaminelor din cauza prezenței de amine în fluxurile de deșeuri trimise spre recuperare și tratarea ulterioară a acestor materiale cu acid azotos în vederea distrugerii reziduurilor de azidă, fără control adecvat al formării de nitrozamine sau purificare adecvată.

Printre materialele reciclate la care s-a observat contaminare cu nitrozamine se pot enumera ortoxilena și clorura de tributilină (utilizate ca sursă de tributiltinazidă). Totodată, s-a sugerat posibilitatea ca și N,N dimetilformamida (DMF) să fie contaminată în acest fel. În funcție de modul de recuperare și de purificare ulterioară (ca, de exemplu, spălare în apă sau distilare), dacă au puncte de fierbere sau proprietăți de solubilitate similare cu materialele recuperate, nitrozaminele pot fi și ele antrenate.

4. Totodată, se cunoaște și faptul că recuperarea materialelor (precum solvenți, reactivi și catalizatori) constituie o activitate deseori externalizată către terți. În unele cazuri, instalațiile de recuperare utilizate de terți nu primesc suficiente informații specifice cu privire la conținutul materialelor pe care le prelucrează, acestea bazându-se pe procesele de recuperare obișnuite, realizate cu echipamente nededicate. Astfel se poate produce contaminarea încrucișată a solvenților, reactivilor și catalizatorilor din diverse surse sau procese, dacă echipamentul nu este curățat în mod corespunzător de la un client la altul sau în lipsa unor măsuri de precauție prin care să se evite formarea de nitrozamine.

5. O altă sursă de formare a nitrozaminelor o pot constitui materiile prime/materialele de pornire contaminate, inclusiv cele intermediare

provenite de la furnizori care utilizează metode de prelucrare sau materii prime care generează formarea de nitrozamine. De exemplu, nitriții sunt impurități cunoscute găsite în materiile prime, inclusiv în reactivi, solvenți și excipienți folosiți în realizarea produselor finite.

Contaminarea care decurge din materiile prime și materialele de pornire provenite de la furnizori ridică probleme deosebite, deoarece există posibilitatea ca fabricanții de SA care presupun procese de fabricație în care nu se pot forma compuși nitrozaminici, să nu conștientizeze riscul prezenței acestor impurități.

Vă rugăm să consultați raportul public de evaluare² în cadrul procedurii de arbitraj privind reevaluarea sartanilor conform prevederilor Art. 31 din Directiva 2001/83/CE³.

Apel pentru efectuarea de evaluări

În conformitate cu opinia CHMP formulată potrivit prevederilor Art. 5 (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004/CE cu modificările și completările ulterioare, referitor la prezența de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică precum și ca măsură de precauție, DAPP trebuie să-și evalueze procesele de fabricație în vederea depistării riscului de apariție a impurităților nitrozaminice și, în cazul identificării unor astfel de riscuri, să întreprindă acțiuni de reducere a acestora.

În acest scop, DAPP, fabricanții de SA și cei de produse finite trebuie să coopereze în vederea evaluării proceselor de fabricație a SA și produselor finite în ceea ce privește modalitățile de prevenire a formării de nitrozamine, precum și a contaminării sau contaminării încrucișate cu astfel de impurități, pornind de la cunoștințele deținute referitor la procesele de fabricație, precum și la sursele potențiale de impurități nitrozaminice descrise mai sus.

Se reamintește cu această ocazie DAPP pentru medicamentele care conțin sartani cu un inel tetrazolic, care au făcut obiectul recente reevaluări efectuate conform prevederilor Art. 31 din Directiva 2001/83/CE, despre obligația de aplicare a recomandărilor din reevaluare în termenele prevăzute în deciziile corespunzătoare ale Comisiei Europene.

În ceea ce privește medicamentele care conțin alte substanțe active decât sartanii cu inel tetrazolic, trebuie luate următoarele măsuri:

Etapa 1: Evaluarea riscului: DAPP trebuie să evalueze riscurile pentru medicamentele care conțin SA obținute prin sinteză chimică. DAPP împreună cu fabricanții de SA și cei de produse finite au obligația să realizeze

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

³ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_ro.pdf

evaluări de risc conform recomandărilor din Ghidul ICH Q9, cu aplicarea principiilor de gestionare a riscului pentru calitate. Trebuie aplicate totodată principiile prezentate în Ghidul ICH M7 cu privire la evaluarea toxicologică, strategia de control și modificarea proceselor de fabricație a SA.

DAPP trebuie să stabilească priorități privind ordinea de evaluare a propriilor produse. Criteriile care se pot aplica sunt prezentate în documentul dedicat cu Întrebări și răspunsuri⁴. Pentru produsele pentru care se stabilește cel mai ridicat grad de prioritate, evaluarea riscurilor trebuie realizată imediat.

Acțiunea de evaluare a riscurilor pentru totalitatea produselor trebuie finalizată cel târziu în termen de 6 luni de la publicarea prezentului document. La finalizarea evaluării riscului, DAPP trebuie să informeze autoritatea competentă în cauză cu privire la acest lucru. 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 mai jos).

Etapa a 2-a: Analiza de confirmare: În cazul identificării, în urma evaluării riscului, a unui risc de prezență a nitrozaminelor, trebuie efectuată o analiză de confirmare, cu utilizarea corespunzătoare a unor metode validate și sensibile, în conformitate cu prioritățile stabilite ca urmare a evaluării riscurilor, efectuată în Etapa 1. Produsele identificate cu grad ridicat de prioritate trebuie analizate cât mai curând posibil. Analiza de confirmare a tuturor medicamentelor identificate cu risc de prezență a nitrozaminelor și depunerea solicitării privind modificările cerute ale autorizațiilor de fabricație trebuie finalizate în termen de maximum 3 ani de la publicarea prezentei notificări sau mai devreme, în situații bine justificate.

DAPP trebuie să informeze imediat autoritățile competente, dacă testele confirmă prezența unei impurități nitrozaminice, indiferent de cantitatea detectată.

Etapa a 3-a: Variația la termenii autorizației de punere pe piață: DAPP trebuie să solicite în timp util aprobarea unei variații la termenii autorizației de punere pe piață, prin care să se opereze toate modificările necesare, precum modificarea procesului de fabricație sau introducerea de modificări ale specificațiilor produsului.

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

⁴ Pentru detalii suplimentare, consultați Documentul cu întrebări și răspunsuri „Informații pentru deținătorii de autorizație de punere pe piață privitor la impuritățile nitrozaminice”.

Mai multe clarificări cu privire la apelul pentru efectuarea de evaluări se pot găsi în documentul de **Întrebări și Răspunsuri** aferent documentului „INFORMAȚII DESPRE NITROZAMINE în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”