

**Ghid practic elaborat de CMDh în atenția Deținătorilor de autorizații de punere pe piață (DAPP) pentru medicamente autorizate național (inclusiv prin procedurile de Recunoaștere Mutuală- MRP/Descentralizată- DCP) în legătură cu procedura de arbitraj declanșată conform prevederilor art. 5 (3) din Regulamentul nr. 726/2004, referitoare la impuritățile nitrozaminice**

În ceea ce privește procedura de arbitraj inițiată conform prevederilor art. 5 (3) din Regulamentul nr. 726/2004, DAPP li se solicită să evalueze riscul prezenței de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman (vezi documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”<sup>1</sup>). Această evaluare se realizează în trei etape consecutive și anume:

Etapa 1 – Evaluarea riscului

Etapa 2 – Analiza de confirmare

Etapa 3 – Modificări ale APP

Scopul elaborării acestui ghid practic este explicarea etapelor necesare pentru realizarea evaluării riscului. Ghidul cuprinde întrebări și răspunsuri pentru fiecare din cele 3 etape. Detalii suplimentare pentru procedura de urmat în etapa de analiză de confirmare și cea de modificare a termenilor autorizației de punere pe piață vor fi adăugate ulterior la acest document în evoluție. În plus, dacă se va considera necesar, documentul va include într-o etapă ulterioară și întrebări formulate de DAPP/fabricanții de substanțe active.

**Etapa 1 – Evaluarea riscului**

DAPP trebuie să efectueze evaluarea riscului la medicamentele lor care conțin substanțe active obținute prin sinteză chimică. Evaluările riscului trebuie prioritizate conform recomandărilor formulate în documentul „ÎNTREBARI SI RASPUNSURI referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață”<sup>2</sup>, urmând ca formularele de raportare să fie transmise pentru fiecare produs imediat ce vor fi disponibile. DAPP le revine obligația de a transmite concluziile evaluărilor de risc întreprinse la toate produsele din propriul portofoliu până la data de 26 martie 2020, conform celor precizate în cele ce urmează.

***1. Cum se transmit rezultatele evaluării riscului către autoritățile competente?***

---

1

[https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/comunicat%20EMA %20INFORMA%C8%9AII %20despre%20NITROZAMINE%20pt%20DAPP\\_SEPT2019.pdf](https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/comunicat%20EMA %20INFORMA%C8%9AII %20despre%20NITROZAMINE%20pt%20DAPP_SEPT2019.pdf)

2

[https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine\\_Qand%20A\\_ro.pdf](https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine_Qand%20A_ro.pdf)

În acest scop, s-au elaborat două formulare, corespunzătoare situației de „neidentificare a vreunui risc” și, respectiv, de „identificare a unui risc”. Formularul corespunzător fiecărui produs în parte trebuie transmis tuturor autorităților competente naționale care au acordat autorizație de punere pe piață pentru respectivul medicament, imediat după finalizarea evaluării individuale de risc, astfel:

- Ca atașament la un mesaj email (vezi Anexa);
- În subiectul mesajului trebuie făcută mențiunea „Rezultatul evaluării riscului de prezență a nitrozaminelor – Etapa 1” (“Outcome of risk assessment nitrosamines – Step 1”) precum și, pentru procedura MRP/DCP, numărul procedurii UE;
- Trebuie avute în vedere și ghidurile elaborate de autoritățile naționale competente și postate pe website-urile acestora (vezi Anexa).

Documentele referitoare la evaluarea riscului nu trebuie transmise autorităților la acest moment, dar vor fi puse la dispoziție la cerere.

Nu este necesar ca documentul în format Excel (<https://www.hma.eu/226.html>) să însoțească fiecare mesaj email de notificare a autorităților competente, însă poate fi transmis la finalizarea de către DAPP a evaluării riscului la toate produsele sale sau la cererea statelor membre.

### ***2. Se pot combina mai multe autorizații de punere pe piață într-un singur formular de raportare a rezultatului obținut în etapa 1 a evaluării riscului ?***

Da, într-un singur formular de raportare se pot prezenta rezultatele referitoare la mai multe produse (cu condiția ca rezultatul să fie identic); cu toate acestea, așa cum recomandă ghidul practic, trebuie ținut cont și de cerințele formulate de autoritățile naționale competente, care nu pot fi anulate de recomandările generale formulate de CMDh.

## **Etapa 2 – Analiza de confirmare**

### ***3. Când trebuie efectuată analiza de confirmare a prezenței nitrozaminelor?***

Analiza de confirmare trebuie realizată imediat ce se constată că rezultatele evaluării riscului indică un risc potențial de formare de/contaminare cu nitrozamine. În cazul identificării unui risc mare, trebuie imediat inițiată analiza de confirmare. Statele Membre trebuie informate cât de repede posibil. Toate analizele de confirmare trebuie finalizate până la 26.09.2022 (vezi întrebarea/raspunsul 7 din ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață ”

([https://www.anm.ro/COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine\\_Qand%20A\\_ro.pdf](https://www.anm.ro/COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine_Qand%20A_ro.pdf))

#### ***4. Cui trebuie transmis rezultatul analizei de confirmare în cazul detectării prezenței nitrozaminelor?***

Raportul analizei de confirmare trebuie să includă rezultatele și un raport de investigație care să prezinte în detaliu evaluarea riscului și măsurile corective și preventive propuse.

DAPP sunt rugați să transmită aceste documente imediat după detectare, la aceleași adrese de email menționate în Anexă, către autoritățile naționale competente (în cazul APP acordate prin procedură pur națională), către Statul Membru de Referință (în cazul APP acordate prin procedură de Recunoaștere Mutuală – MRP /Descentralizată – DCP) (ca tre Statele Membre Interesate, în copie) sau către EMA (în cazul APP acordate prin procedură centralizată), cu mențiunea „Rezultatul analizei de confirmare a prezenței nitrozaminelor – Etapa 2” (“Outcome of confirmatory testing nitrosamines – Step 2”) ca subiect al mesajului. Pentru procedura MRP/DCP, la subiect se include și numărul procedurii UE.

DAPP trebuie să țină cont și de recomandările formulate de autoritățile naționale competente în această privință.

În cazul medicamentelor autorizate prin MRP/DCP, Statul Membru de Referință evaluează rezultatele și informează ulterior Statele Membre Interesate despre transmiterea rezultatelor, astfel încât acestea să fie informate cu privire la faptul că DAPP a efectuat și finalizat Etapa 2. Ulterior, autoritățile vor decide cu privire la măsurile necesare.

În plus, DAPP sunt rugați să aibă în vedere și îndrumările elaborate de autoritățile naționale competente referitoare la notificarea produselor neconforme și la retrageri.

#### **Etapa 3 – Modificări ale APP**

Cererile de variație necesare pentru modificarea dosarului de calitate trebuie și acestea transmise în termen de trei ani (până la 26.09.2022), către Statul Membru de Referință, pe căile obișnuite (vezi întrebarea/răspunsul 8 din ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI referitoare la documentul „Informații despre nitrozamine, în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață ”

([https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine\\_Qand%20A\\_ro.pdf](https://www.anm.ro/ /COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20EMA%20Nitrozamine_Qand%20A_ro.pdf) )

În toate cazurile în care aceeași variație se aplică mai multor medicamente autorizate prin procedură națională sau MRP/DCP, este foarte recomandată colaborarea între Statele Membre (adoptarea unei modalități de lucru partajat).

## Anexă

### Adresele de email ale statelor membre și link-urile catre ghidurile publicate

SM	Adresă email	Recomandări publicate de luat in considerație
AT	N/A	<a href="https://www.basg.gv.at/en/for-companies/medicinal-products/quality-of-medicines#c20671">https://www.basg.gv.at/en/for-companies/medicinal-products/quality-of-medicines#c20671</a>
BE	N/A	Rezultatul evaluării riscului de prezență a nitrozaminelor: <input type="checkbox"/> niciun risc identificat: <a href="https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_ou_tcome_confirmation_of_no_risk_identified">https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_ou_tcome_confirmation_of_no_risk_identified</a> <input type="checkbox"/> risc identificat: <a href="https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_ou_tcome_risk_of_nitrosamine_presence_identified">https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_ou_tcome_risk_of_nitrosamine_presence_identified</a>
BG		
CY	nitrosamines@phs.moh.gov.cy	
CZ	nitrosaminy@sukl.cz	
DE	nitrosamines@bfarm.de	<a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/P_harmakovigilanz/EN/RV_STP/m-r/nitrosamin_2019-09-26.html">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/P_harmakovigilanz/EN/RV_STP/m-r/nitrosamin_2019-09-26.html</a>
DK	nitrosamines@dkma.dk	
EE	nitrosamines@ravimiamet.ee	
EL	nitrosamines@eof.gr	
FI	nitrosamines@fimea.fi	
ES		<a href="https://sinaem.agedmed.es/registroComunAEMPS/Login.aspx">https://sinaem.agedmed.es/registroComunAEMPS/Login.aspx</a>
FR	nitrosamines@ansm.sante.fr	
HR	nitrosamines@halmed.hr	
HU	nitrozamin@ogyei.gov.hu	<a href="https://ogyei.gov.hu">https://ogyei.gov.hu</a>
IS	nitrosamines@ima.is	
IT	nitrosamine@aifa.gov.it	
LT		
LU		
LV	nitrosamines@zva.gov.lv	
MT		
NL	nitrosamines@cbg-meb.nl	
NO	nitrosamines@noma.no	
PL	nitrozoaminy@urpl.gov.pl	
PT		
RO	<a href="mailto:nitrozamine@anm.ro">nitrozamine@anm.ro</a>	
SE	RIC@mpa.se	
SI	nitrosamines@jazmp.si	
SK	nitrosamines@sukl.sk	
UK		Urmează informații