

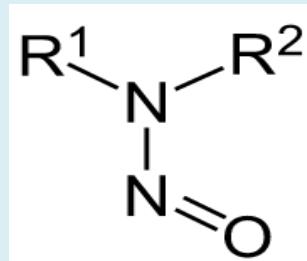


N-nitrozamini u sartanima- regulatorna očekivanja

dr sci. farm. Marija Čarapić

15. tradicionalni simpozijum ALIMS,
JUBILEJ SARADNJE U INTERESU PACIJENATA,
Oktobar 2019., Kragujevac

N-nitrozamini u sartanima (1)



X detektovani
rutinskom analizom

- ✓ *N-nitrozodimetilamin (NDMA) !!! : proizvođač valsartana Zhejiang Huahai Pharmaceutical, China, Chuannan (ZH).*

Jun 2018.



- ✓ NMDA - genotoksični i kancerogeni agens kod životinja i *klasa 2A karcinogena kod ljudi* (*supstance koje mogu izazvati kancer*).
- ✓ Istraga proizvođača ZH (AIFA): NDMA nastaje u koraku sinteze AS kada nastaje prsten tetrazola (intermedijer)

Ref: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>

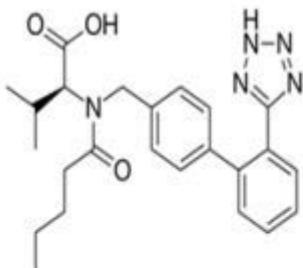
Ref: IARC (International Agency for Research on Cancer)



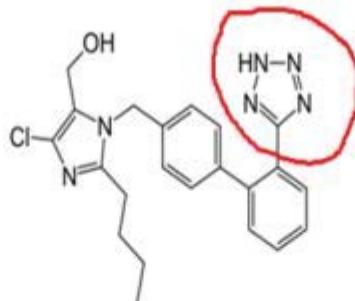
www.alims.gov.rs

N-nitrozamini u sartanima (2)

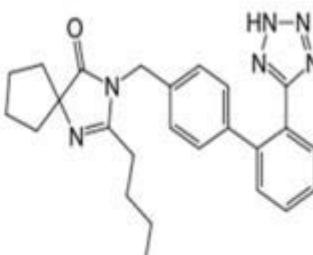
✓



Valsartan



Losartan



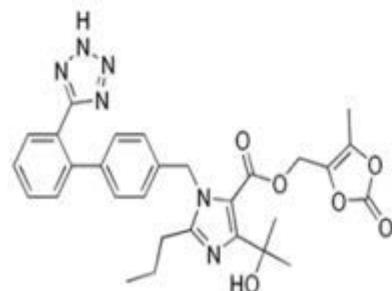
Irbesartan

✓

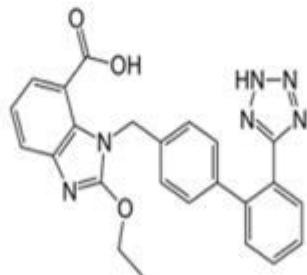
✓

✓

✓



Olmesartan



Candesartan

sadrže valsartan od
dozvolu za lek (CHMP)

Tianyi...)

abs , India)

e strukturu tetrazola



azilsartan, eprosartan, telmisartan

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



www.alims.gov.rs

N-nitrozamini u sartanima (3)

✓ 31.01.2

Medicines Human regulatory ▾ Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

sprečiti

nastana

✓ 14. 02.

Angiotensin-II-receptor antagonists
(sartans) containing a tetrazole group

(<https://>)



assessmen



✓ 17. a)

Table of contents

- Overview
- Key facts
- All documents

Overview

Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities

<https://www.ema.europa.eu>



CURRENT STATUS:
European Commission final decision



www.alims.gov.rs

N-nitrozamini u sartanima prelazni period (1)

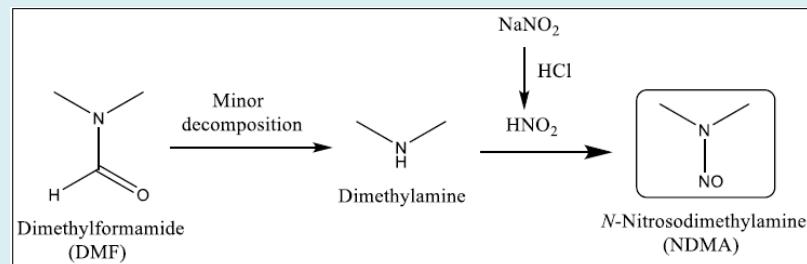
Prelazni period - 2 godine od odluke EC

- ✓ Uslovi koje treba da ispune proizvođači gotovog proizvoda (GP) (EMA/217823/2019):
 - Proizvođač GP mora da bude siguran da je **proces sinteze AS** detaljno ispitana na potencijalne rizike nastanka **N-nitrozamina** i da je izmenjen (ako treba) kako bi se kontaminacija izbegla ili svela na minimum.

Reakcija: istovremeno prisustvo 2° ili 3° amina i nitrita u uslovima H⁺

Mere:

- ✓ manje reaktivni amini (ne DMF, TEA, NMP..), više koraka precišćavanja, gašenje azida *off-line*...
- ✓ rastvarači: izbegavati *recovered* ili limit u specifikaciji rastvarača
- ✓ reagensi izvori NO₂⁻ /nitrozamina: ispitivanje svih reagenasa – azidi, rastvarači, voda
čišćenje opreme



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



N-nitrozamini u sartanima prelazni period (2)

Prelazni period - 2 godine od odluke EC

- ✓ Uslovi koje treba da ispune proizvođači gotovog proizvoda (GP) (EMA/217823/2019)

➤ **Za sve N-nitrosamine** proizvođač GP mora da obezbedi odgovarajuću **kontrolnu strategiju** za serije AS koje se koriste za GP.

- ✓ osetljive metode ispitivanja (LC-MS/MS, GC-MS)
- ✓ OMCL razvijene metode za ispitivanje nitrozamina (NMBA, NDEA, NDMA) u AS,
- ✓ ali i u GP (HPLC –UV, UHPLC –APCI-MS/MS)

<https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network>



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

N-nitrozamini u sartanima prelazni period (3)

N-nitrozodimetilamin (NDMA) i N-nitrozodietilamin (NDEA) proizvođač GP mora da ispituje u AS koju koristi za proizvodnju GP (ICH M7)

Limiti za NDMA i NDEA koje treba implementirati - **važeći samo u prelaznom periodu:**

Drug substance*	Max. daily dose (mg)	NDEA Limit in ng/day	NDEA Limit in ppm in API	NDMA Limit in ng/day	NDMA Limit in ppm in API
Valsartan	320	26.5	0.082	96.0	0.300
Losartan	150	26.5	0.177	96.0	0.640
Olmesartan	40	26.5	0.663	96.0	2.400
Irbesartan	300	26.5	0.088	96.0	0.320
Candesartan	32	26.5	0.820	96.0	3.000

* limiti nisu primenljivi kada se identificuju obe nečistoće u AS.
Serija AS se odbija.



N-nitrozamini u sartanima prelazni period (4)

Avgust 2019. Dodata tabela za druge N-nitrozamine (različiti izvori 2° i 3° amina – NMP, DIPEA) (ICH M7, chapter 7.5., slične strukture)

Limiti za DIPNA, EIPNA, NMBA - koje treba implementirati

-važeći samo u prelaznom periodu

Table 1. Acceptable Intake (AI) levels and corresponding concentrations of DIPNA, EIPNA and NMBA per active substance for their maximum daily dose authorised in the European Union.

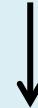
API	Max. daily dose (mg)	DIPNA, EIPNA AI(ng/day)	DIPNA, EIPNA Corresponding concentration level (ppm in API)	NMBA AI(ng/day)	NMBA Corresponding concentration level (ppm in API)
Valsartan	320	26.5	0.082	96.0	0.300
Losartan	150	26.5	0.177	96.0	0.640
Olmesartan	40	26.5	0.663	96.0	2.400
Irbesartan	300	26.5	0.088	96.0	0.320
Candesartan	32	26.5	0.820	96.0	3.000



N-nitrozamini u sartanima prelazni period (5)

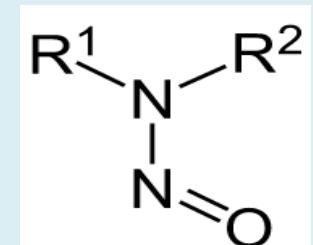
- ✓ Nakon prelaznog perioda od 2 godine → limit NDMA i NDEA od maks. 0,03ppm!!!
(osetljiva metoda LOQ, LOD)

Sartani lekovi koji se korist u hroničnoj terapiji → duga izloženost



CILJ: NDMA i NDEA smanjiti nivo na **minimum** ili X

- ✓ Procena rizika + laboratorijska analiza
- ✓ Proizvođač treba da obavesti regulatorna tela ako su nitrozamini prisutni u GP bez obzira na detektovanu količinu



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



N-nitrozamini u sartanima prelazni period (6)

- ✓ Ako nosilac dozvole za lek identificiše da su neophodne izmene u proizvodnom procesu i/ili formulaciji AS/GP



VARIJACIJE - KVALITET

(Izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet)

- ✓ Aktivna supstanca – **proizvodnja** (ASMF) :

- **B.I.a.1 Izmena proizvođača** polaznog materijala ili reagensa ili intermedijera koji se koristi u procesu proizvodnje AS ili izmena proizvođača AS
- **Tip II , B.I.a.2. b)** Značajne **izmene procesa proizvodnje AS** koje mogu da imaju značajan uticaj na **kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka.**
- **Tip IB B.I.a.2. e)** Manja izmena zatvorenog (*restricted*) dela ASMF-a .
- **Tip IB B.I.a.4. f)** Dodavanje ili zamena **testa procesne kontrole** u sintezi AS kao posledica saznanja vezanih za **kvalitet ili bezbednost**

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



N-nitrozamini u sartanima prelazni period (7)

- ✓ Aktivna supstanca – **kontrola** (ASMF)
 - **B.I.b.1. h)** Dodavanje specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet – **ispitivanje nitrozamina (EMA limiti)**

- ✓ Aktivna supstanca – **CEP**
 - **Tip IA ili IB, B.III.1** Dostavljanje **novog ili ažuriranog Sertifikata** o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur:
 - za aktivnu supstancu
 - za polazni materijal, odnosno reagens, odnosno intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance

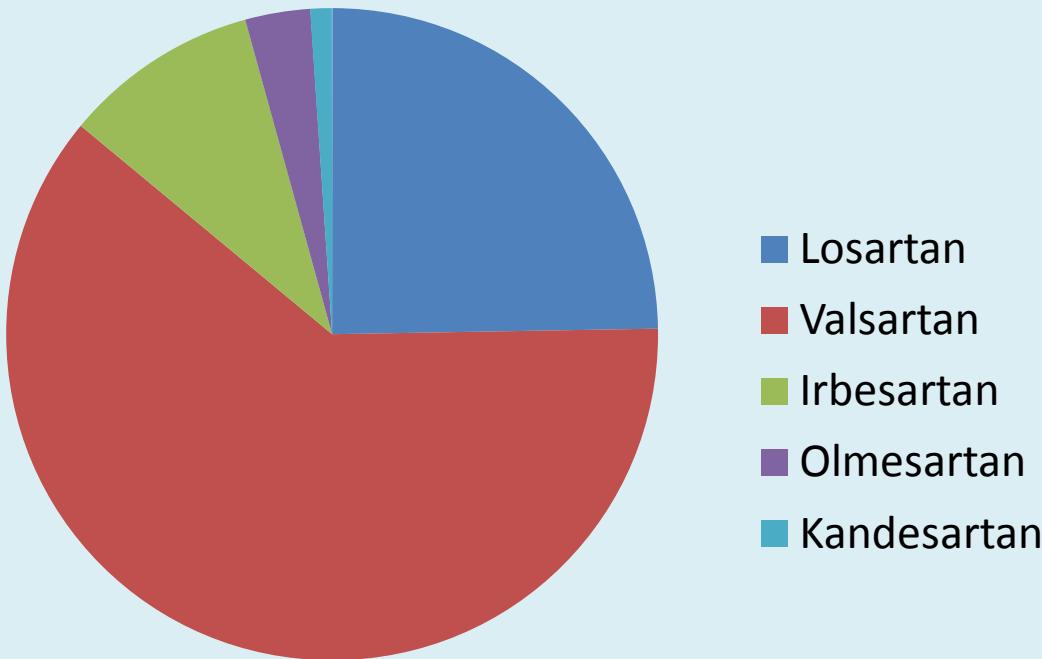
- ✓ **Nakon dve godine varijacije za limit 0,03 ppm**

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



ALIMS iskustva (1)

- Sartani sa tetrazol strukturom – 93 leka registrovano (1 AS i 2 / 3 AS; sve jačine i pakovanja)
- Najviše sa valsartanom



- U postupku registracije...



ALIMS iskustva (2)

- Proizvođači AS su u obavezi da obaveste proizvođače GP o svakoj izmeni koja nastaje u pogledu kvaliteta AS (izjava proizvođača AS – registracija leka)
- Za lekove registrovane CP procedurom u EU nosioci dozvole (ND) su u obavezi da informišu ALIMS i da usaglase aktivnosti sa procedurom EMA i da obaveste o svim preduzetim aktivnostima radi otklanjanja postojećeg problema.
- Informacije o suspenziji ili povlačenju CEP-a dobija osoba odgovorna za saradnju sa EDQM-om i prosleđuje ekspertima procene kvaliteta i NKL-a



Provera da li je sporno mesto proizvodnje AS odobreno u R. Srbiji

Sajt EDQM-a:

2423	Valsartan	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. CN 318 000 Taizhou City	R0-CEP 2013-095-Rev 00	04/09/2014	WITHDRAWN BY HOLDER	03/04/2019	Chemistry
2423	Valsartan	ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 317 024 Linhai	R1-CEP 2010-072-Rev 00	09/06/2016	SUSPENDED	09/07/2018	Chemistry

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl.glasnik RS" br. 30/2010, 107/2012)

ALIMS iskustva (3)

13.07.2018.



Агенција за лекове
и медицинска средства


РЕПУБЛИКА СРБИЈА

О Агенцији Регулатива Хумани лекови Медицинска средства Ветеринарски лекови Фармаковигиланца

Алимс » Информације - Здравствени радници, Информације - Здравствени радници - хумани лекови, Информације - Носиоци дозвола, Информације - Носиоци дозвола - хумани лекови » Обавештење о повлачењу серија лекова са активном супстанцом валсартан производјача Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. у Р. Србији

Одштампай страницу  Пошаљи на и-мејл 

Обавештење о повлачењу серија лекова са активном супстанцом валсартан производјача Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. у Р. Србији

Поводом објављивања **Алерта за лек о повлачењу лекова које садрже активну супстанцу валсартан производјача Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd.** овим путем вас обавештавамо да је Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), у складу са одлуком Европске агенције за лекове (EMA) као и надлежних националних регулаторних тела одговорних за лекове, дала сагласност о повлачењу из промета Р. Србије свих лекова које садрже активну супстанцу валсартан производјача Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, Chuannan Site, Duqiao, Linhai, Кина.

Одлука је донета услед сумње у квалитет активне супстанце валсартан производјача Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, Chuannan Site, Duqiao, Linhai, Кина.

Информације
Пацијенти и јавност
Здравствени радници
Носиоци дозвола
Медиа центар
еУслуге и еУправа



www.alims.gov.rs

ALIMS iskustva (4)

- ALIMS obaveštava ND koji sadrže valsartane od drugih proizvođača da izvrše laboratorijsko ispitivanje na prisusvo N-nitrozamina. Kasnije i za druge sartane...losartan...

Od jula 2018. prijava velikog broja varijacija:

- IA, A7 ukidanje proizvođača sa suspendovanim CEP-om (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 317 024 Linhai...)

2423	Valsartan	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. CN 318 000 Taizhou City	R0-CEP 2013-095- Rev 00	04/09/2014	WITHDRAWN BY HOLDER	03/04/2019	Chemistry
2423	Valsartan	ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 317 024 Linhai	R1-CEP 2010-072- Rev 00	09/06/2016	SUSPENDED	09/07/2018	Chemistry

- Uvođenje **novih** proizvođača koji poseduju CEP - B.III.1 a) 3., IA
- **Ažuriranje CEP-a već odobrenog proizvođača - B.III.1 a) 2. , IB !!!**
(limiti za nitrozamine na CEP-u)
- **B.I.b.1. h)** Dodavanje **specifikacijskog parametra** kao rezultat saznanja vezanih za **bezbednost ili kvalitet – uvođenje ispitivanja nitrozamina u specifikaciju aktivne supstance.**

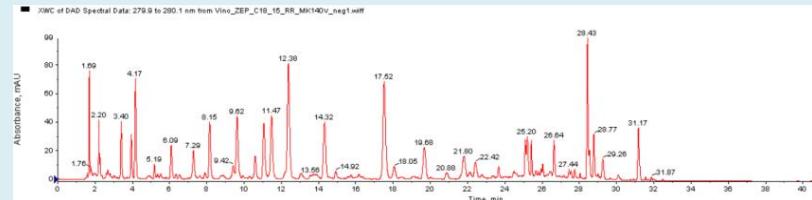
Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl.glasnik RS" br. 30/2010, 107/2012)

ALIMS iskustva (5)



➤ Primer: Generički lek , AS valsartan

- Proizvođač 1 (CEP: ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 317 024 Linhai)
- Proizvođač 2 (ASMF: ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 317 024 Linhai)
- Proizvođač 3
- Proizvođač 4



- Razvijena specifična i osetljiva analitička metoda za određivanje NDMA u GP
- GP kontaminiran sa NDMA ispod limita EMA kada nisu korišćeni proizvođači 1 i 2, tj. AS bez NDMA → **Unakrsna kontaminacija !!!**



Bitno je ispitati nitrozamine u GP!!!



ALIMS iskustva (6)



- **Varijacije**
- Uvođenje novog proizvođača koji poseduje CEP B.III.1 a) 3.
 - CEP ne sadrži ispitivanje N-nitrozoamina, CEP je validan (iako iz 2016.)
 - ? **Izjava** proizvođača AS da je potvrđeno odsustvo rizika od formiranja genotoksičnih nečistoća N-nitrozoamina jer:
 - u sintezi ne koristi NaNO₂
 - formiranje heterocikličnog prstena tetrazola se obavlja u OH⁻
 - azidi se ispituju kao nečistoće u specifikaciji AS (limit na CEP-u)

Proizvođač GP je ipak ispitao 3 serije AS na prisustvo amina: interna **UHPLC-APCI-MS/MS** metoda/ kompletna validacija metode (LOD = 0,03 ppm, LOQ = 0,05 ppm)
+ **analize 3 serije AS na NDMA i NDEA < LOD!!!**



ALIMS iskustva (7)



- **Varijacije**
- **IA, A7 ukidanje proizvođača 1** (sa suspendovanim CEP-om) i 2 (ASMF), i proizvođača 3 (suspendovan CEP 11.2018. , EMA /809509/2018)
Dostavljena izjava da AS proizvođača 3 nije korišćena u lekovima u roku trajanja
- **Ažuriranje CEP-a proizvođača 4 B.III.1 a) 2.** (uvodenje **limita za nitrozamine na CEP-u**)



ALIMS iskustva (8)



- **Varijacije**
- **SADA 2 proizvođača AS**



- **Posledično: proizvođač GP uvodi ispitivanje nitrozamina u specifikaciju aktivne supstance kojom ispituje AS pre procesa proizvodnje GP.**

(tip IB, B.I.b.1. h Dodavanje ili zamena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet) :

Proizvođač 4 – GC-MS i UHPLC-APCI-MS/MS

N-nitrozodietilamina 0,03 ppm

N-nitrozodimetilamina 0,03 ppm

Limiti proizvođača AS

Proizvođač V (uveden varijacijom) UHPLC-APCI-MS/MS

N-nitrozodietilamina 0,300 ppm

N-nitrozodimetilamina 0,082 ppm

EMA limiti



ALIMS iskustva (9)

- Obaveštenje od EDQM-a:
 - CEP –ovi suspendovani → **nisu odobreni proizvođači AS** od strane ALIMS (irbesartan, valsartan proces II – oksilenski put sint., losartan)
 - neki suspendovani CEP-ovi - **opet** validni (*restored*) : uvođenje ispitivanja nitrozamina, ukidanje mesta proizvodnje IM...
- Neki lekovi registrovani – ali nije bila prva serija (**varijacije!!!**)
- 1 nosilac dozvole odgovor na FNK → prestanak dozvole za lek na zahtev ND
- Lek u postupku obnove – **procena rizika + varijacije !!!**
- Kandesartan **X** (rani korak sinteze formiranje tetrazol prstena)



ALIMS iskustva (10)

- ✓ **Procena rizika** na formiranje N-nitrozamina
- ✓ **Kontrolna strategija** za AS
- ✓ **2 godine** za preduzimanje mera za smanjenje nečistoća u GP na minimum
- ✓ Lekovi u postupku registracije u okviru **modula 3 procena rizika!!!**



Zaključak

Medicines ▾ Human regulatory ▾ Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

➤ EMA advises companies on steps to take to avoid nitrosamines in human medicines ◀ Share

Press release 26/09/2019



EMA's human medicines committee (CHMP) is requesting as a matter of precaution that marketing authorisation holders for human medicines containing chemically synthesised active substances review their medicines for the possible presence of nitrosamines and test all products at risk. If nitrosamines are detected in any of their medicines, marketing authorisation holders must inform authorities promptly so that appropriate regulatory actions can be taken.

A [notice](#) to this effect is being sent out to marketing authorisation holders with information on the actions they should take. A [questions-and-answers](#) document is also available on EMA's website.

Marketing authorisation holders are responsible for ensuring that every batch of their finished product is of satisfactory quality, including the active substances and other ingredients used to make them. They should take into account the published guidance along with knowledge of the manufacturing processes for their products and all other relevant scientific evidence.

Steps companies should take

- Evaluate possibility of nitrosamines being present in every concerned medicine within 6 months
- Prioritise evaluations, starting with medicines more likely to be at risk of containing nitrosamines
- Take into account findings from CHMP's review of sartans



....da



Zaključak

27.09.2019.



Агенција за лекове
и медицинска средства

РЕПУБЛИКА СРБИЈА

О Агенцији Регулатива Хумани лекови Медицинска средства Ветеринарски лекови Фармаковигиланца

Алимс » Вести, Информације - Здравствени радници, Информације - Здравствени радници - хумани лекови, Информације - Носиоци дозвола, Информације - Носиоци дозвола - хумани лекови » Обавештење о повлачењу серија лекова са активном супстанцом ранитидин, произвођача Saraca Laboratories Ltd., у Републици Србији

Одштампај страну  Пошаљи на и-мејл 

Обавештење о повлачењу серија лекова са активном супстанцом ранитидин, произвођача Saraca Laboratories Ltd., у Републици Србији

Обавештавамо Вас да је Агенција за лекове и медицинска средства Србије дала сагласност о добровољном повлачењу из промета у Републици Србији серија лекова које садрже активну супстанцу ранитидин, произвођача Saraca Laboratories Ltd.

Наведени поступак повлачења спроводи се на основу сумње у неисправност квалитета активне супстанце ранитидин, због присуства нечистоће N-nitrozodimetilamin (NDMA).

Европска агенција за лекове (EMA) је на захтев Европске комисије започела проверу лекова који садрже активну супстанцу ранитидин, након што су испитивања показала да неки од лекова са активном супстанцом ранитидин садрже нечистоћу NDMA. EMA ће проучити податке како би проценила да ли су болесници који користе ранитидин под било каквим ризиком од NDMA и обавестиће јавност чим информације буду доступне.

Информације

Пацијенти и јавнос

Здравствени радни

Носиоци дозвола

PRESS **Медиа центар**

еУслуге и еУправа



www.alims.gov.rs

Zaključak

Nastaviće se...





Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

hygia@alims.gov.rs