



# NITROSAMINOVÉ NEČISTOTY V LP

Tomáš Boráň

SÚKL, 7. 1. 2020

## Vývoj situace - sartany

- 🕒 2. 4. 2019: **sartany** (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan), referral podle čl. 31, rozhodnutí EC:  
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26820.htm>
- 🕒 První identifikace problému – červen 2018
- 🕒 NDMA, NDEA a jiné N-nitrosaminy (EIPNA, DIPNA, NMBA)
- 🕒 Výbor CHMP na základě všech dostupných údajů požaduje:
  1. povinné posuzování rizik výrobních postupů léčivých látek s cílem vyhodnotit teoretické riziko vzniku N-nitrosaminů a kontaminace jimi;
  2. v případě potřeby změnu výrobních postupů s cílem snížit kontaminaci na minimum;
  3. zavedení kontrolní strategie pro odhalování a omezení N-nitrosaminových nečistot v léčivých látkách
- 🕒 Limit 0,03 ppm pro NDMA a NDEA bude vymahatelný po uplynutí dvouletého přechodného období od oznámení rozhodnutí Komise

## Vývoj situace - sartany

🕒 Prozatímní mezní hodnoty:

🕒 Vycházejí z maximální denní dávky povolené v EU pro jednotlivé typy sartanů

Léčivá látka	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Kandesartan	32	0,820	3,000

## Vývoj situace – pioglitazon (Hetero Labs, Indie)

- 🕒 Duben 2019: detekce nízkých hladin NDMA v několika šaržích pioglitazonu výrobce léčivé látky Hetero Labs, Indie:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf)

## Vývoj situace – ranitidin

- 🕒 12. 9. 2019: zahájení referralu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES poté, co se ukázalo, že některé LP s obsahem ranitidinu obsahují NDMA
- 🕒 Únor 2020 – očekáván výstup CHMP
- 🕒 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products#key-facts-section>
- 🕒 Info na webu SÚKL: <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-s-obsahem-ranitidinu-zahajeno-prehodnoceni>
- 🕒 V ČR stahování LP s obsahem LL ranitidin (<http://www.sukl.cz/sukl-informuje-o-stahovani-nekterych-lecivych-pripravku-s> ), 18. 9. 2019

## Vývoj situace – nitrosaminy – Referral podle článku 5(3) nařízení 726/2004/ES

- 👁 26. 9. 2019 – zveřejnění informace na stránkách EMA:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities> , info na webu SÚKL (poslední aktualizace 3. 1. 2020):  
<http://www.sukl.cz/pozadavek-na-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-ke-zhodnoceni>
- 👁 Otázky a odpovědi: poslední aktualizace 20. 12. 2019:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf)

## Vývoj situace - metformin

6. 12. 2019: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-update-metformin-diabetes-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-update-metformin-diabetes-medicines_en.pdf) , info na webu SÚKL: 6. 12. 2019: <http://www.sukl.cz/informace-o-detekci-necistot-v-lecivych-pripravcich-s>

### EMA update on metformin diabetes medicines

EMA is aware that trace amounts of an impurity, *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), have been found in a small number of metformin diabetes medicines outside the EU.

The levels of NDMA in the affected non-EU metformin medicines are very low and appear to be within or even below the range that people can be exposed to from other sources, including certain foods and water.

At this point, there are no data indicating that EU metformin medicines are affected. Authorities in the EU are in the process of working with companies to test EU medicines and will provide further updates as more information becomes available.

Patients in the EU should continue taking their metformin medicines as normal. The risk from not having adequate diabetes treatment far outweighs possible effects of the low levels of NDMA seen in tests. Healthcare professionals should remind patients of the importance of keeping their diabetes under control.

Metformin is widely used alone or in combination with other medicines to treat type 2 diabetes. It is usually the first-line treatment, and it works by reducing the production of glucose in the body and reducing its absorption from the gut.



## Nitrosaminy – Referral podle článku 5(3) nařízení 726/2004/ES

- 🕒 MAH LP obsahujících chemicky syntetizované léčivé látky (včetně radiofarmak)
- 🕒 preventivní opatření - přezkoumat výrobu svých léčivých přípravků a identifikovat riziko přítomnosti nitrosaminových nečistot, a pokud takové riziko zjistí, přijmout opatření ke snížení rizika výskytu těchto nitrosaminových nečistot
- 🕒 **Krok 1** – vyhodnocení rizika (**do 26. 3. 2020**), týká se všech registrovaných, i neobchodovaných LP
- 🕒 **Krok 2** – potvrzující testování (**do 26. 9. 2022**) u LP s identifikovaným rizikem
- 🕒 **Krok 3** – změny registrace (změna výrobního procesu léčivé látky nebo přípravku, změna specifikace léčivé látky nebo přípravku a změna kontrolních metod léčivé látky nebo přípravku)

## Nitrosaminy – Referral podle článku 5(3) nařízení 726/2004/ES

- 🕒 Rozdílný postup hodnocení MAH pro CP, MRP/DCP a NAR
- 🕒 U **centralizovaně registrovaných léčivých** přípravků je za sběr informací odpovědná EMA, hodnocení rizik se zasílá pouze do EMA, SÚKL se v kopii neuvádí.
- 🕒 U MRP/DCP registrací, kde je **ČR dotčeným členským státem (CMS)**, je třeba při zaslání hodnocení rizik určeném pro referenční členský stát (RMS) v podobě požadované daným RMS a v kopii uvést SÚKL – adresu [nitrosaminy@sukl.cz](mailto:nitrosaminy@sukl.cz). Pokud daný RMS umožní souhrnné zaslání pro více MRP čísel, ze zasláního seznamu musí být zřejmé, které léčivé přípravky jsou registrované v ČR.
- 🕒 U MRP/DCP registrací, kde je **ČR referenčním členským státem (RMS)**, je třeba zaslat hodnocení jednotlivě pro každé MRP číslo na průvodním dopisu dle vzoru uvedeného v kroku 1 (buď s identifikací rizika nebo bez identifikace rizika) e-mailem na adresu [nitrosaminy@sukl.cz](mailto:nitrosaminy@sukl.cz), do předmětu e-mailu uvést „Outcome of risk assessment nitrosamines - Step 1“ a číslo MRP/DCP procedury, v kopii na ostatní CMS. E-mail by měl být zaslán držitelem, nebo subjektem, který jej zastupuje.
- 🕒 U **národních registrací** jsou 2 možnosti zaslání hodnocení rizik: Zaslat hodnocení pro každý léčivý přípravek zvlášť na průvodním dopisu **nebo** zaslat souhrnně seznam všech léčivých přípravků

## Důležité dokumenty

- 🕒 Otázky a odpovědi: aktualizace 20. 12. 2019:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf) : informace, jak prioritizovat hodnocení rizika; odkaz na dokument EDQM „Methods for determination of nitrosamines in sartans“, informace k předkládání změn, informace o identifikovaných kořenových příčinách; informace k nově předkládaným žádostem o registraci (krok 1 jako součást MAA, případně v průběhu procedury; v případě identifikovaného rizika předložení plánu potvrzujícího testování); přechodné denní limity pro nitrosaminy (podle délky užívání LP)
- 🕒 CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines:  
[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/Nitrosamins/CMDh\\_412\\_2019\\_Rev.2\\_2019\\_12\\_clean\\_-\\_PG\\_to\\_MAHs\\_on\\_nitrosamines.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_412_2019_Rev.2_2019_12_clean_-_PG_to_MAHs_on_nitrosamines.pdf)



**Děkujeme za pozornost**

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)